

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 474**

51 Int. Cl.:

C07C 57/145 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2010 E 10738621 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2394999**

54 Título: **Derivados de aminopirazina y medicamento correspondiente**

30 Prioridad:

06.02.2009 JP 2009026470

04.12.2009 JP 2009276133

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

07.04.2014

73 Titular/es:

NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (100.0%)

**14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho Minami-ku
Kyoto-shiKyoto 601-8550, JP**

72 Inventor/es:

FUJIHARA, HIDETAKA;

ASAKI, TETSUO;

HORI, KATSUTOSHI y

NAITO, HARUNA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 453 474 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 aminopirazina y medicamento correspondiente

5 Campo técnico

La presente invención, se refiere a nuevos derivados de aminopirazina y a una composición farmacéutica que contiene el derivado de aminopirazina como un ingrediente activo.

10 Arte anterior de la técnica

Los neoplasmas mieloproliferativos (enfermedades mieloides proliferativas crónicas), son una clase de enfermedades que involucran principalmente el crecimiento anormal de hemocitos, la cual viene causada por células marginales hematopoyéticas aberrantes. De una forma específica, las enfermedades tales como la policitemia vera, la trombocitemia esencial, y la mielofibrosis idiopática, son ya conocidas (véase, por ejemplo, el documento 1 no perteneciente a la patente). En el momento presente, no existe una terapia disponible para los neoplasmas mieloproliferativos y, así, de este modo, existe un serio deseo en cuanto al hecho de poder disponer de un agente terapéutico para estas enfermedades.

20 En el año 2005, se reportó sobre una mutación activada del JAK2, una clase de tirosina quinasas de la familia JAK (mutación V617F del gen JAK2), en un paciente que padecía de un neoplasma mieloproliferativo (enfermedad mieloides proliferativa crónica) (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, nº 2). En un estudio subsiguiente, se confirmó la mutación, en un porcentaje de aproximadamente un 95% de pacientes afectados de policitemia vera, en un porcentaje de aproximadamente un 50% de pacientes afectados de trombocitemia esencial, y en un porcentaje de aproximadamente un 50% de pacientes afectados de mielofibrosis idiopática (véase, por ejemplo el Documento no perteneciente a la patente, nº 3). Adicionalmente, además, se encontró otra mutación activada del JAK2 (mutación D620E del gen JAK2), en algunos pocos casos de pacientes afectados de policitemia vera (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, nº 4). Adicionalmente, además, las mutaciones activadas del gen c-Mpl, en un receptor de trombopoyetina (mutación W515L del gen MPL, y mutación W515K del gen W55K), se encontraron en un porcentaje de aproximadamente un 10% de pacientes afectados de mielofibrosis idiopática, en los cuales, la mutación V617F del gen JAK2, era negativa.

35 Puesto que, el JAK2, se encuentra localizado corriente abajo de la trayectoria de la transducción de señal intracelular del c-Mpl, se espera que, un compuesto que tenga una actividad inhibitoria de tirosina quinasa JAK2, sea un ingrediente activo para la terapéutica en el tratamiento de enfermedades causadas no únicamente por la mutación activada del JAKS, sino también, por la mutación del c-Mpl, como por ejemplo, los neoplasmas mieloproliferativos (enfermedades mieloides proliferativas crónicas)(véase, por ejemplo, los documentos no perteneciente a la patente, 5 y 6).

40 Las mutaciones activadas del gen JAK-2, se han encontrado, también, en otras enfermedades distintas a los neoplasmas mieloproliferativos (enfermedades mieloides proliferativas crónicas). Así, por ejemplo, se ha reportado el hecho de que, se ha encontrado una mutación JAK2 V617F, en un alto porcentaje de pacientes afectados por una clase de síndrome mielodisplástico (PARS-T)(véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente 7). La mutación activada del gen JAK2 (mutación JAK2 R683S/G, etc.), se ha encontrado, también, en 16 casos (aproximadamente un porcentaje del 9%) de entre 187 casos de pacientes afectados de la leucemia linfocítica aguda infantil (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente 8), y en un porcentaje de aproximadamente un 20% de los pacientes afectados de leucemia linfocítica aguda infantil, con síndrome de Down (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, nº 9).

50 Se ha reportado también el hecho de que, la activación de la tirosina quinasa JAK2, generada por la fusión del gen JAK2, se encuentra involucrada en la formación patológica. Así, por ejemplo, se encontró una proteína de fusión TEL-JAK2, en pacientes con neoplasmas mieloproliferativos (enfermedades mieloides proliferativas crónicas), y con leucemia mieloides aguda, y se encontraron una proteína de fusión BCR-JAK-2, y una proteína de fusión PCM1-JAK2, en pacientes con cáncer hemático semejante a la leucemia mieloides crónica (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, nº 10). La trayectoria de transducción de señal del JAK2, se encuentra involucrada en el crecimiento de las células de leucemia mieloides crónica Bcr-Ab1-positivas, sugiriendo el hecho de que, un compuesto que tenga actividad inhibitoria tirosina quinasa JAK2, será efectiva para la leucemia mieloides crónica resistente al imatinib (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, nº 11). De una forma general, la trayectoria de transducción de señal del JAK2, es una de las trayectorias importantes en el crecimiento de las células del cáncer hemático y, así, de este modo, se espera que, un compuesto que tenga actividad inhibitoria de la tirosina quinasa JAK2, tenga un efecto terapéutico para una variedad de cánceres hemáticos (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, nº 10).

65 La tirosina quinasa JAK2, se encuentra también involucrada en la transducción de señal intracelular de los receptores de citocina o de los receptores de hormonas. La interleucina-6 (IL-6), es una citocina inflamatoria, la cual juega un importante rol interpretativo en la inflamación, la inmunorespuesta del inicio de los cánceres (véase, por

ejemplo, los Documentos no pertenecientes a la patente, n^{os} 12, 13 y 14), y la señal de la IL-6, se transduce a través de la tirosina quinasa JAK2 (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, n^o 15). Las enfermedades en las cuales se encuentra involucrada la IL-6, incluyen a las enfermedades inflamatorias (como, por ejemplo, la artritis reumatoidea, la enfermedad inflamatoria del intestino, la estereoporosis, la esclerosis múltiple), al cáncer sólido (como por ejemplo, el cáncer prostático), y a la angiopatía (como, por ejemplo, la hipertensión pulmonar, la arterioesclerosis, el aneurisma, la vena varicosa (véanse, por ejemplo, los Documentos no pertenecientes a la patente, n^{os} 16, 17 y 18). Adicionalmente, además, se conoce el hecho de que, la tirosina quinasa JAK2, contribuye a la transducción de señal intracelular de los receptores de prolactina, y la cantidad expresada del receptor de prolactina, se incrementa, en el cáncer de mama, dando como resultado la aceleración de la proliferación de células cancerosas mediante la prolactina (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, n^o 19).

Así, de este modo, se espera que, un compuesto que tenga una actividad inhibitoria de la tirosina quinasa JAK2, exhiba un efecto terapéutico para una variedad de enfermedades tales como las enfermedades inflamatorias, los cánceres hemáticos, los cánceres sólidos, y la angiopatía, puesto que, la tirosina quinasa JAK2, se encuentra involucrada en la transducción de la estimulación extracelular.

El JAK3, es una tirosina quinasa, la cual juega un rol interpretativo importante en la transducción de señal de la citocina, y tiene una atrayente y considerable atención, como una molécula diana de los inmunosupresores, desde hace 10 años o más. De hecho, los compuestos que tienen una actividad inhibitoria de la tirosina quinasa JAK3, se han sometido a ensayos clínicos, como agentes terapéuticos para el trasplante de órganos y para la artritis reumatoidea (véase, por ejemplo, el Documento no perteneciente a la patente, n^o 20).

La patente internacional WO 2009/017838, da a conocer compuestos de 2,4-dianilino-pirimidina, los cuales, según se reporta, son de utilidad en el tratamiento de enfermedades moduladas mediante JAK-2.

La patente internacional WO 2009/126515, da a conocer compuestos de carboxamida diamino-heterocíclicos, con actividad inhibitoria de la proteína quinasa.

En la patente internacional WO 2006/000420, se describen derivados de la (3-fenil-1-[6-fenilamino-pirimidin-4-il]-urea, los cuales pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades cancerosas.

Referencias correspondientes al arte anterior de la técnica

Documentos no pertenecientes a la patente

- Documento no perteneciente a la patente, n^o 1: Van Etten, et al., 2004, Cancer Cell, 6, 547-552
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 2: Robert Kralovics, et al., 2005, New England Journal of Medicine, 352, 1779-1790
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 3: Peter J.Campbell, et al., 2006, New England Journal of Medicine, 355, 2452-2466
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 4: L. Richeldi, et al., 2006, Leukemia, 20, 2210-2211
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 5: Yana Pikman, et al., 2006, PLoS Medicine, 3, 1140-1151
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 6: Animesh D, et al., 2006, Blood, 108, 3472-3476
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 7: MM Ceesay, et al., 2006, Leukemia, 20, 2060-2061
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 8: C. Mullighan, et al., 2009, Proceedings of the National Academy of Science U.S.A, 106, 9414-9418
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 9: A. Gaikwad, et al., 2008, British Journal of Haematology, 144, 930-932
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 10: Lyne Valentino, et al., 2006, Biochemical Pharmacology, 71, 713-721
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 11: Ajoy K. Samanta, et al., 2006, Cancer Research, 66, 6468-6472
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 12: H. Yu, et al., 2009, Nature Reviews Cancer, 9, 798-809
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 13: H.Ogura, et al., 2008, Immunity, 29, 628-636
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 14: R. Catlett.-Falcone, et al., 1999, Immunity, 10, 105-115
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 15: M. Narazaki, et al., 1994, Proceedings of the National Academy of Science U.S.A, 91, 2285-2289
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 16: P. Heinrich, et al., 2003, Biochemical Journal, 374, 1-20
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 17: M. Steiner, et al., 2009, Circulation Research, 104, 236-244
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 18: H. Alexander, et al., 2009, Biochemical Pharmacology, 78, 539-552
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 19: L. Neilson, et al., 2007, Molecular Endocrinology, 21, 2218-2232
 Documento no perteneciente a la patente, n^o 20: Paul S. Changelian, et al., 2003, Science, 302, 875-878

Resumen de la invención

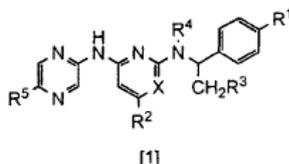
Problema a ser solucionado mediante la presente invención

El propósito principal de la presente invención, es el de proporcionar un nuevo derivado de aminopirazina. Otro propósito de la presente invención, es de proporcionar una composición farmacéutica la cual contenga un derivado de aminopirazina, como un ingrediente activo.

Medios para solucionar el problema

En la presente invención, se ejemplifica el compuesto representado mediante la fórmula general [1] (al cual se le hará referencia, en la parte que sigue de este documento, como "el compuesto de la invención"), o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, en donde, el compuesto, se define mediante la siguiente fórmula (I) ó (II),

(Representación química nº1)



en donde,

X, representa CH ó N;

R¹, representa un halógeno,

R², representa:

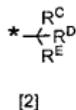
(1) H,

(2) un halógeno,

(3) ciano,

(4) un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):

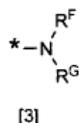
(Representación química 2)



(en donde, *, indica la posición de enlace; y R^C, R^D y R^E, son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa (a) H ó (b) alquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo ó alcoxi, o de una forma alternativa, dos de las R^C, R^D y R^E, se toman conjuntamente, con la C contigua, para representar un grupo heterocíclico saturado con contenido en N, y la otra, es H, encontrándose, el grupo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido por alquilsulfonilo,

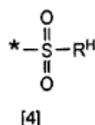
(5) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (3):

(Representación química 3)



(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^F y R^G, son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa (a) H, (b) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxilo, amino, dialquilamino, un grupo amino cíclico, saturado, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, tetrahydrofuranilo, y carbamoilo, (c) alquilcarbonilo, (d) alquilsulfonilo, (e) carbamoilo, (f) heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, ó, de una forma alternativa, R^F y R^G, se toman conjuntamente, con la N contigua, para representar un grupo amino cíclico, saturado, el cual puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en (a) halógeno, (b) ciano, (c) hidroxilo, (d), alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxilo, alcoxi, amino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, y alquilcarbonilamino, (e) cicloalquilo, (f) haloalquilo, (g) alcoxi, (h) oxo, (i) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (4):

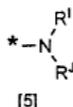
(Representación química 4)



(en donde *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^H, representa alquilo o arilo), (j), es un grupo representado mediante la fórmula general (5):

(Representación química 5)

5



(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^1 y R^2 , son iguales o diferentes, y cada una de ella, representa H, alquilo, carbamoilo, alquilcarbonilo ó alquilsulfonilo), (k), es un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (6):

10

(Representación química 6)

15

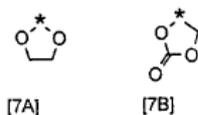


(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^K , representa alquilo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, (cicloalquil)alquilamino, (hidroxialquil)amino, (alcoxialquil)amino, alcoxi, alquilsulfonilamino, o un grupo amino, cíclico, saturado, y (1), es un grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por hidroxilo; y el grupo amino cíclico saturado, el cual se forma mediante la combinación de R^F , R^G y la N contigua, puede formar un espiro-enlace (enlace espiránico), con un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (7a) ó (7b):

20

(Representación química 7)

25



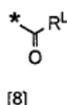
(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba),

30

(6) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (8):

(Representación química 8)

35



(en donde *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^L , representa (a) alquilo, (b) hidroxilo, (c) alcoxi, (d) grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por alquilo ó alquilsulfonilo, (e) un amino, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, haloalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, e hidroxialquilo),

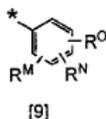
40

(7) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (9):

45

(Representación química 9)

50



(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^M , R^N , y R^O , son iguales o diferentes, y cada una de ellas, representa H, halógeno, ciano, alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo, monoalquilaminosulfonilo, ó alquilsulfonilo, ó de una forma alternativa, dos de las R^M , R^N , y R^O , se toman conjuntamente, para representar metilendioxi),

55

(8) $-OR^P$ (R^P representa un alquilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo, dialquilamino, alcoxi, tetrahidrofuranilo, y cicloalquilo, ó un grupo cíclico, saturado, que de una forma opcional contiene O, opcionalmente sustituido por hidrógeno), ó

60

(9) un heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxialquilo;

65

R^3 , representa H ó hidroxilo;

R⁴, representa H ó alquilo; y
R⁵, representa H ó alquilo;

(II):

5 X, representa -CR^A;

R^A, representa un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (10):

(Representación química 10)

10



[10]

15 (en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^B, representa (a) amino, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, y alcoxialquilo, (b) alcoxi, (c) hidroxilo, ó (d), un grupo amino, cíclico, saturado);

R¹, representa un halógeno;

R², representa H;

R³, representa H ó hidroxilo;

20 R⁴, representa H ó alquilo; y

R⁵, representa H ó alquilo.

25 Entre los compuestos de la invención, se prefiere el compuesto representado mediante la fórmula general (1), de una forma particular, el compuesto tal y como se define en los siguientes puntos (i) ó (ii), o sales de éste, farmacéuticamente aceptables,

(i):

30 X, es CH ó N; y

R², es

(1) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (11):

(Representación química 11)

35



[11]

40

(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^{F1} y R^{G1}, son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa (a) H, (b) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxilo, amino, dialquilamino, un grupo amino cíclico, saturado, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, tetrahidrofurano, y carbamoilo, (c) alquilcarbonilo, (d) alquilsufonilo, (e) carbamoilo, ó (f) heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, ó, de una forma alternativa, R^{F1} y R^{G1}, se toman conjuntamente, con la N contigua, para representar un grupo amino cíclico, saturado, el cual puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en (a) halógeno, (b) ciano, (c) hidroxilo, (d), alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxilo, alcoxi, amino, alcoxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, y alquilcarbonilamino, (e) cicloalquilo, (f) haloalquilo, (g) alcoxi, (h) oxo, (i) un grupo representado mediante la siguiente fórmula (4):

50

(Representación química 12)

55



[4]

(en donde * y R^H, tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, arriba), (j), es un grupo representado mediante la fórmula general (5):

60

(Representación química 13)

65



[5]

(en donde *, R^I y R^J, tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, arriba); y (k), es un grupo

representado mediante la siguiente fórmula general (6):

(Representación química 14)

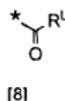
5



10 (en donde *, y R^K, tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, arriba); y (1), un grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por hidroxilo,

(2) un grupo representado mediante la fórmula general (8):

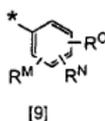
15 (Representación química 15)



20 (en donde *, y R^L, tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.),

(3) un grupo representado mediante la fórmula general (9):

25 (Representación química 16)



30

(en donde *, R^M, R^N y R^O, tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba),

(4) -OR^{P1} (en donde, R^{P1}, representa alquilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo, dialquilamino, alcoxi, tetrahidrofurano, y cicloalquilo, ó

35

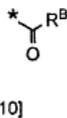
(5) un heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos, seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxialquilo;

40 (ii)

X_i es -CR^A;

R^A, es un grupo representado por la siguiente fórmula general (10):

45 (Representación química 17)



50

(en donde *, y R^B, tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba); y R², es H.

Entre los compuestos de la invención, aquéllos en donde:

55

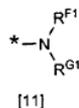
X_i es CH;

R², es:

(1) un grupo representado mediante la fórmula general (11):

60

(Representación química 18)



65

(en donde *, y R^{F1} y R^{G1}, tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba),

(2) un grupo representado mediante la fórmula general (8):

(Representación química 19)

5



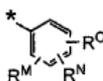
[8]

10 (en donde *, y R^L , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba),

(3) un grupo representado mediante la fórmula general (9):

(Representación química 20)

15



[9]

20 (en donde *, R^M , R^N y R^O , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba),

(4)- OR^{P1} (en donde, R^{P1} , tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba) ó

(5) un heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxilquilo;

25 o sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, son los que se prefieren de una forma particular.

Entre los compuestos de la invención, se prefieren los siguientes compuestos específicos, o sales de éstos farmacéuticamente aceptables:

- 30 (1) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2-ona,
 (2) N-((S)-1-[2-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)amino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il)acetamida,
 (3) (S)-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^4 -(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (4) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)- N^6 -(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (5) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^6 -(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina,
 35 (6) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-6-metoxi- N^6 -(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina,
 (7) (S)-2'-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6'-(pirazin-2-ilamino)-3,4'-bipiridin-6-ol,
 (8) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(oxazol-5-il)- N^6 -(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (9) (S)-6-cloro- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^4 -(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (10) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonil)fenil]- N^4 -(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 40 (11) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^4 -(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (12) (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}etanol,
 (13) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^4 -(pirazin-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (14) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^4 -(pirazin-2-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (15) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^4 -(pirazin-2-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 45 (16) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-ona,
 (17) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2,6-diona,
 (18) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}tetrahidropirimidin-2(1H)-ona,
 (19) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^4 -(pirazin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (20) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-6-morfolino- N^4 -(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 50 (21) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}imidazolidin-2-ona,
 (22) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(oxazol-5-il)- N^4 -(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (23) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)- N^4 -(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (24) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^4 -(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (25) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piridin-2-ol,
 55 (26) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piridin-2-ol,
 (27) N-((R)-1-{2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)acetamida,
 (28) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^6 -(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2,6-diamina,
 (29) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^6 -(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina,
 (30) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[3-(metilsulfonil)fenil]- N^4 -(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 60 (31) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonil)fenil]- N^6 -(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (32) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)- N^6 -(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (33) N-((S)-1-[2-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)amino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]pirrolidin-3-il)acetamida,
 (34) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]-4-morfolino- N^6 -(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (35) (S)- N^2 -[1-(4-fluorofenil)etil]- N^6 -(pirazin-2-il)-4-tiomorfolinopiridin-2,6-diamina,
 65 (36) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}propan-1-ol,
 (37) (S)-N-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)acetamida,

- (38) (S)-6-(azetidin-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(39) (S)-6-(3-fluoroazetidin-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)-etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(40) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidin-2-ona,
(41) (S)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluoro-fenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
5 (42) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(43) (S)-4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(44) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(tiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina,
(45) 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol,
(46) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(5-metiltiazol-2-il)-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
10 (47) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4,5'-bipirimidin-2,6-diamina,
(48) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(2-metoxitiazol-5-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(49) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(50) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}picolinonitrilo,
(51) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxamida,
15 (52) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}picolinamida,
(53) 4-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2-carboxamida,
(54) 6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(55) N-(1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)metanosulfonamida,
(56) (S)-2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il(2-hidroxi)etil)amino)etan-1-ol,
20 (57) (S)-N⁴-[2-(dimetilamino)etil]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
(58) 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-3-carboxamida,
(59) (S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-carboxamida,
(60) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(61) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirrol-3-il)pirimidin-2,4-diamina,
25 (62) (R)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona,
(63) N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]pirimidin-2,4,6-triamina,
(64) ((S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol,
(65) ((R)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol,
(66) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-ol,
30 (67) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidin-3-ol,
(68) 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-3-ol,
(69) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}nicotinonitrilo,
(70) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(2H-tetrazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina,
(71) (S)-N⁴-(2-aminoetil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
35 (72) (S)-N-(2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-ilamino)etil)metanosulfonamida,
(73) (S)-N-(2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-ilamino)etil)acetamida,
(74) (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}acetamida,
(75) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}benzamida,
(76) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}benzonitrilo,
40 (77) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(furan-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(78) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxilato de etilo,
(79) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}nicotinamida,
(80) ácido (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxílico,
(81) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}-2-feniletanol,
45 (82) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}-3-fenilpropan-1-ol,
(83) (R)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}-4-metilpentan-1-ol,
(84) (S)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(85) ácido (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxílico,
(86) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}benzamida,
50 (87) (S)-6-(benzod[d]1,3-dioxol-5-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(88) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(89) N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]pirimidin-2,4-diamina,
(90) (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-iloxi)etanol,
(91) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[2-(pirrolidin-1-il)etil]pirimidin-2,4,6-triamina,
55 (92) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}isonicotinamida,
(93) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}isonicotinonitrilo,
(94) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}-3-metilbutan-1-ol,
(95) (S)-N²-[1-(4-clorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(96) (1S,2S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-iloxi)ciclohexanol,
60 (97) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
(98) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(furan-2-il-metil)-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
(99) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[1-(piridin-3-il)etil]pirimidin-2,4,6-triamina,
(100) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol,
(101) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina,
65 (102) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina,
(103) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina,

- (104) (S)-2-[2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-3-hidroxiopropanamida,
(105) (3S,4S)-1-[2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]pirrolidin-3,4-diol,
(106) N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-2,4-diamina,
(107) (S)-8-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-1,3-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-2-ona,
5 (108) (S)-4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluoro-fenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(109) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(110) (S)-4-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]benzamida,
(111) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirrol-3-il)piridin-2,6-diamina,
(112) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-piridin-2,6-diamina,
10 (113) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(114) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(115) (S)-4-(4-fluorofenil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(116) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
15 (117) (S)-1-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-N-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxamida,
(118) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(furan-3-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(119) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(120) (S)-1-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol,
(121) (S)-4-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]benzenosulfonamida,
(122) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-metoxi-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
20 (123) 4-[2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona,
(124) (S)-1-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]piperidin-4-ol,
(125) (S)-1-(4-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)etanona,
(126) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-N⁴-(pirimidin-2-il)piridin-2,4,6-triamina,
(127) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-N⁴-(piridin-2-il)piridin-2,4,6-triamina,
25 (128) N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-2,6-diamina,
(129) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinato de metilo,
(130) (S)-4-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-N-metilbencenosulfonamida,
(131) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(132) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴,N⁶-di(pirazin-2-il)piridin-2,4,6-triamina,
30 (133) (S)-4-(ciclopropilmetoxi)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(134) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N²-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(135) (S)-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]metanol,
(136) ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotínico,
(137) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(2-metoxietoxi)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
35 (138) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-carbonitrilo,
(139) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinonitrilo,
(140) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(141) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(142) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
40 (143) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo
(144) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N,N-dimetil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(145) (S)-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(146) (S)-N-tert.-butil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(147) (S)-N-etil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
45 (148) (S)-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il][4-(metanosulfonil)piperazin-1-il]metanona,
(149) (S)-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]pirrolidin-1-il]metanona,
(150) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-isopropil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(151) (S)-1-[2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]azetidín-2-carboxamida,
(152) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2,6-diamina,
50 (153) (S)-1-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]azetidín-3-carboxamida,
(154) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(155) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-metil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(156) (S)-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il](morfolino)metanona,
(157) (S)-N-bencil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
55 (158) (S)-N-ciclopropil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(159) (S)-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il](4-metilpiperazin-1-il)metanona,
(160) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-(2-metoxietil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(161) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-propil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(162) (S)-N-ciclopropilmetil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
60 (163) (S)-N-ciclobutil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(164) (S)-N-butil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(165) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-isobutil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(166) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)isonicotinamida,
(167) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-(3-hidroxi-propil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
65 (168) (S)-N-(2-etoxietil)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
(169) (S)-1-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]-N-metilazetidín-3-carboxamida,

- (170) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(metoximetil)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (171) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N,N-dimetilazetidín-3-carboxamida,
 (172) (S)-N-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanosulfonamida,
 (173) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carbonitrilo,
 5 (174) 2-(4-fluorofenil)-2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-2-ilamino]etanol,
 (175) (S)-N-etil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 (176) (S)-N,N-dietil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 (177) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}etanona,
 (178) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(3-metoxi-azetidín-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 10 (179) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-metilazetidín-3-ol,
 (180) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-metil-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida,
 (181) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N,N-dimetil-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida,
 (182) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida,
 (183) (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-3-il}(morfolino)metanona,
 15 (184) (S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida,
 (185) (S)-N-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)etanosulfonamida,
 (186) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-isopropilazetidín-3-carboxamida,
 (187) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol,
 (188) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona,
 20 (189) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-(2-metoxietil)azetidín-3-carboxamida,
 (190) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)(piperidin-1-il)metanona,
 (191) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)(morfolino)metanona,
 (192) (S)-N-(ciclopropil)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 (193) (S)-N-(ciclopropilmetil)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 25 (194) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi)etilazetidín-3-carboxamida,
 (195) (S)-3-ciclopropil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-ol,
 (196) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-isopropilazetidín-3-ol,
 (197) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}azetidín-3-ol,
 (198) (S)-3-ciclopropil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}azetidín-3-ol,
 30 (199) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-isopropilazetidín-3-ol,
 (200) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-metilazetidín-3-ol,
 (201) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol,
 (202) (S)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (203) (S)-N-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}acetamida,
 35 (204) (S)-N-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}metanosulfonamida,
 (205) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}urea,
 (206) (S)-4-(3-ciclopropil-3-metoxiazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (207) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(3-isopropil-3-metoxiazetidín-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (208) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 40 (209) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (210) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (211) (S)-N-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}propionamida,
 (212) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (213) (S)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 45 (214) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (215) (S)-6-[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (216) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (217) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-il]pirimidin-2,4-diamina,
 (218) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(3-morfolinoazetidín-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 50 (219) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (220) (S)-(1-{1-{2-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)piperidin-4-ol,
 (221) 4-{2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona,
 (222) (S)-1-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)urea,
 (223) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanol,
 55 (224) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metilcarbamato de tert.-butilo,
 (225) (S)-6-[3-(aminometil)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (226) (S)-N-{1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il}metil]etanosulfonamida,
 (227) (S)-N-{1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il}metil]acetamida,
 (228) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[3-morfolinoazetidín-1-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, y
 60 (229) (S)-1-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)piridin-4-il}azetidín-3-il)piperidin-4-ol.

Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, son de utilidad como medicamentos.

65 A continuación, se describirán en detalle cada uno de los términos concernidos en la invención.

"Halógeno", incluye, por ejemplo, a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Alquilo", significa, por ejemplo, una cadena de alquilo, lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, incluyendo a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, y n-octilo. De una forma particular, aquéllos con 1 a 3 átomos de carbono, son los más preferidos.

La porción alquilo de "alquilsulfonilo", "alquilcarbonilamino", "hidroxialquilo", "(cicloalquil)alquilo", "alcoxialquilo", "alquilamino", "(hidroxialquil)amino", "(alcoxialquil)amino", "dialquilamino", "dialquilaminoalquilo", "(cicloalquil)alquilamino", "alquilcarbonilo", "alquilcarbonilamino", "alquilsulfonilo", "alquilsulfonilamino", y "monoalquilaminosulfonilo" puede ejemplificarse mediante los mismos "alquilo" como los que se han descrito anteriormente, arriba.

"Haloalquilo", significa, por ejemplo, una cadena de alquilo, lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, en la cual, uno o más átomos de halógeno, se encuentran sustituidos, en cualquier posición opcional (o posiciones opcionales), reemplazable(s). Las porciones de alquilo y halógeno de "haloalquilo, pueden ejemplificarse mediante los mismos "alquilo" y "halógeno" que se han citado anteriormente, arriba, respectivamente.

"Cicloalquilo", significa, por ejemplo, aquéllos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono, incluyendo, específicamente, a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y por el estilo.

La porción cicloalquilo de "(cicloalquil)alquilo", "cicloalquilamino" y "(cicloalquil)alquilamino", puede ejemplificarse mediante los mismos "cicloalquilo" que se han citado anteriormente, arriba.

"Alcoxi" significa, por ejemplo, una cadena de alcoxi, lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, incluyendo, de una forma específica, a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi, tert.-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, y n-octiloxi.

La porción alcoxi de "alcoxialquilo" y "(alcoxialquil)amino" se ejemplifica mediante los mismos "alcoxi" que se han relacionado anteriormente, arriba.

"Ariilo", significa a aquéllos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, a fenilo, 1-naftilo, y 2-naftilo. De una forma particular, se prefiere el fenilo.

"Aralquilo" significa, por ejemplo, una cadena de alquilo, lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, en la cual, se encuentra sustituido un ariilo de 1 a 10 átomos de carbono, en cualquier posición opcional, reemplazable, incluyendo, por ejemplo, a bencilo, feniletilo (como, por ejemplo, 1-feniletilo, 2-feniletilo), fenilpropilo (1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, etc.), y naftilmetilo (como, por ejemplo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, etc.).

"Grupo amino, cíclico, saturado" significa, por ejemplo, un grupo amino, cíclico, saturado, de 4 a 7 miembros, el cual puede contener una de entre O u S, con uno dos de los N, como átomos sustitutos de anillos, incluyendo, específicamente, a 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-imidazolidino, piperidino, 1-piperazino, 1-tetrahidropirimidinilo, morfolino, tiomorfolino, y 1-homopiperazino.

"Grupo heterocíclico saturado que contiene N", significa, por ejemplo, un grupo heterocíclico saturado, de 5 ó 6 miembros, que contiene uno de los N, como átomo que constituye el anillo, incluyendo, de una forma específica, por ejemplo, a 2-pirrolidino, 3-pirrolidino, 2-piperidino, 3-piperidino, y 4-piperidino.

"Grupo cíclico saturado que, opcionalmente, contiene O", significa, por ejemplo, un grupo cíclico saturado, de 5 ó 6 miembros, que puede contener un O, como átomo que constituye el anillo, incluyendo, de una forma específica, como, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano, y tetrahidropirano.

"Heteroarilo", significa, por ejemplo, un heteroarilo de 5 ó 6-miembros, que contiene de 1 a 4 átomos de N, O y S, como átomo(s) que constituye(n) el anillo, incluyendo, de una forma específica, furilo (como, por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (como, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirrolilo (como, por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (como, por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (como, por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (como, por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazolil-4-ilo), tetrazolilo (como, por ejemplo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo), oxazolilo (como, por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (como, por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (como, por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiazolilo (como, por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tiadiazolilo, isotiazolilo (como, por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), piridilo (como, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (como, por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (como, por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), y pirazinilo (como, por ejemplo, 2-pirazinilo).

"Tetrahidrofurano" incluye, por ejemplo, a 2-tetrahidrofurano y 3-tetrahidrofurano.

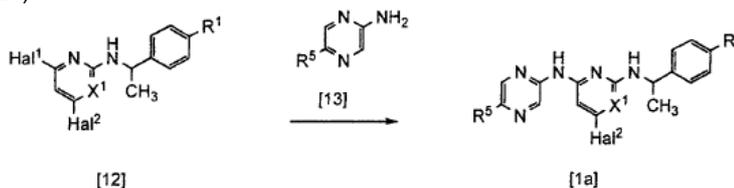
"Tetrahidropirano" incluye, por ejemplo, a 2-tetrahidropirano, 3-tetrahidropirano, y 4-tetrahidropirano.

Forma de llevar a cabo la invención

Los compuestos de la presente invención, pueden producirse a partir de compuestos conocidos, o a partir de intermediarios fácilmente sintetizables, como, por ejemplo, en concordancia con los siguientes procedimientos. Al producir los compuestos de la presente invención, cuando el material de partida tiene un sustituyente que influye en la reacción, la reacción, usualmente, se lleva a cabo después de la protección preliminar del material de partida, con un grupo protector apropiado, en concordancia con un procedimiento conocido. El grupo protector, puede eliminarse después de haberse completado la reacción, en concordancia con un procedimiento conocido.

Procedimiento 1: En el caso en el que, R^2 , sea halógeno

(Representación química 21)



(en donde, R^1 y R^5 , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; X^1 , representa CH ó N; y Hal^1 y Hal^2 , son iguales o diferentes, representando, cada uno de ellos, halógeno.)

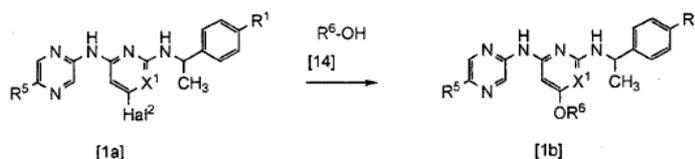
La reacción, es una reacción de condensación del compuesto (12), con el compuestos (13), mediante la utilización de un catalizador de paladio, y así, de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a los hidrocarburos tales como el tolueno, el xileno; los éteres, tales como el 1,4-dioxano, el tetrahidrofurano; las amidas, tales como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida, la N-metil-2-pirrolidona; o una mezcla de éstos, pero, no existe ninguna limitación particular, siempre y cuando éstos no tengan ninguna influencia en la reacción. La reacción se lleva a cabo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C en presencia de una base. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, al tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio(0), al tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y al acetato de paladio (II). La cantidad de catalizador de paladio a ser utilizada, es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El ligando susceptible de poderse utilizar, para el catalizador de paladio, incluye, por ejemplo, a 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, (6)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter, y tri-tert.-butilfosfina. La base susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, al tert.-butóxido sódico, al trifosfato sódico, y al carbonato de cesio. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado, y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 10 minutos hasta las 24 horas.

El compuesto [12], como material de partida, puede producirse en concordancia con un procedimiento conocido (Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 2004, 4249-4252; Org. Lett., 6, 2004, 3671-3674).

Procedimiento 2: En el caso en el que, R^2 , sea $-OR^P$ (en donde, R^P , tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba.)

Procedimiento 2-1

(Representación química 22)



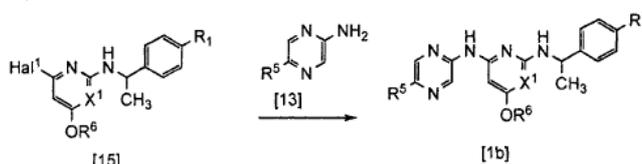
(en donde, X^1 , R^1 , R^5 , y Hal^1 , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y R^6 representa un alquilo, opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo, dialquilamino, alcoxi, tetrahidrofuranilo y cicloalquilo, o un grupo cíclico, saturado, que opcionalmente contiene O.)

La reacción se lleva a cabo, procediendo a condensar el Compuesto [1a] con un compuesto de alcohol [14], mediante la utilización de un catalizador de paladio. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidrocarburos tales como tolueno, xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La reacción se lleva

a cabo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C, en presencia de una base. el catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). La cantidad de el catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El ligando susceptible de poderse utilizar, para el catalizador de paladio incluye, por ejemplo, a 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, (6)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, y bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter. La base susceptible de poderse utilizar incluye, por ejemplo, a tert.-butóxido sódico y trifosfato sódico. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 10 minutos hasta las 24 horas.

Procedimiento 2-2

(Representación química 23)

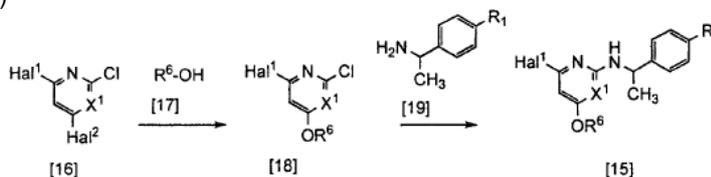


(en donde, X^1 , R^1 , R^5 , y Hal^1 , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [15] con el Compuesto [13] mediante la utilización de un catalizador de paladio y así, de este modo, puede llevarse a cabo, de la misma forma que en el Procedimiento 1 de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba.

El Compuesto [15], como compuesto de partida, puede producirse, por ejemplo, en concordancia con el siguiente procedimiento.

(Representación química 24)



(en donde, X^1 , R^1 , R^6 , Hal^1 y Hal^2 , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

Etapas 1

El Compuesto [18], puede producirse procediendo a hacer reaccionar el Compuesto [16] con un compuesto de alcohol [17] en un disolvente apropiado, en presencia de una base, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde -20°C hasta 100°C. La base susceptible de poderse utilizar incluye, por ejemplo, a hidruro sódico, hidróxido sódico, y por el estilo. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidrocarburos tales como tolueno, xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona; agua; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, usualmente, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 30 minutos hasta las 24 horas.

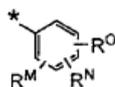
Etapas 2

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [18] con el Compuesto [19], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, así, de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidrocarburos, tales como tolueno, xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La reacción, se lleva a cabo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C en presencia de una base. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). La cantidad de el catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El ligando susceptible de poderse

utilizar, para el catalizador de paladio, incluye, por ejemplo, a 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, (6)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter, y tri-tert.-butilfosfina. La base susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tert.-butóxido sódico, trifosfato sódico, y carbonato de cesio. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 10 minutos hasta las 24 horas.

Procedimiento 3: En el caso en el que, R^2 , esté representada mediante la fórmula general [9]:

(Representación química 25)

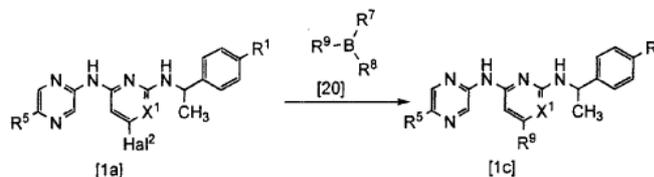


[9]

(en donde, R^M , R^N , R^O y *, tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba), o en el caso en el que, R^2 , sea un heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxilquilo (pero, el sitio de unión, se limita a C.)

Procedimiento 3-1

(Representación química 26)



(en donde, X^1 , R^1 , R^5 y Hal^2 , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y R^7 y R^8 , representan, cada una de ellas, hidroxilo, ó R^7 y R^8 , se toman conjuntamente, para representar $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, ó $-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$; y

R^9 , representa un grupo representado mediante la siguiente fórmula general [9]:

(Representación química 27)



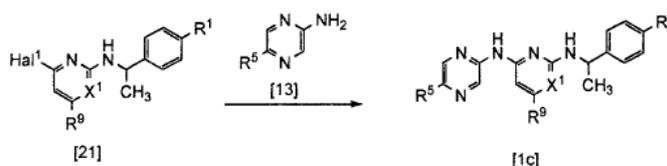
[9]

(en donde, R^M , R^N , R^O y *, tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba), o un heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxilquilo (pero, el sitio de unión, se limita a C.)

La reacción, es una reacción de acoplamiento cruzado, en la que se utiliza el Compuesto [1a] y un compuesto de organoborano [20], y así, de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. La reacción, puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base, en un disolvente apropiado, a una temperatura de 20-200°C. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, y un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) - diclorometano. La cantidad de catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol, etanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos tales como benceno, tolueno; agua; o una mezcla de éstos, pero no existe ninguna limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La base susceptible de poderse utilizar incluye, por ejemplo, a hidróxido sódico, carbonato potásico, y carbonato sódico. El tiempo de reacción, depende de la clase del material partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 30 minutos hasta las 24 horas.

Procedimiento 3-2

(Representación química 28)



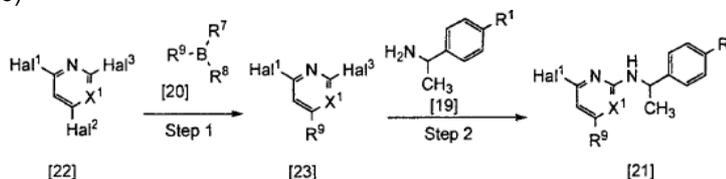
(en donde, X^1 , R^1 , R^5 , R^9 y Hal^1 , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [21] con el Compuesto [13], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, así, de este modo, puede llevarse a cabo, en sí mismo, en concordancia con un procedimiento conocido. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidrocarburos tales como tolueno, xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La reacción, se lleva a cabo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C en presencia de una base. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tris(dibencilidenacetona)-(cloroformo)dipaladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). La cantidad del catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El ligando susceptible de poderse utilizar, para el catalizador de paladio, incluye, por ejemplo, a 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, (6)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-(di-tert.-butilfosfina)bifenilo, bis[2-(difenilfosfina)fenil]éter, y tri-tert.-butilfosfina. La base susceptible de poderse utilizar incluye, por ejemplo, a tert.-butóxido sódico, trifosfato sódico, y carbonato de cesio. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 10 minutos hasta las 24 horas.

El Compuesto [21], como compuesto de partida, puede producirse, por ejemplo, en concordancia con los siguientes 3 procedimientos.

Procedimiento A

(Representación química 29)



(en donde, X^1 , R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , Hal^1 y Hal^2 , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y Hal^3 , representa un halógeno.)

Etapas 1

La reacción, es una reacción de acoplamiento cruzado, mediante la utilización del Compuesto [22] y un compuesto de organoborano [20], y así, de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. La reacción, puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base, en un disolvente apropiado, a una temperatura de 20-200°C. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, y un complejo de dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) - diclorometano. La cantidad de catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. el disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a los éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol, etanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos tales como benceno, tolueno; agua; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La base susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidróxido sódico, carbonato potásico, y carbonato sódico. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 30 minutos hasta las 24 horas.

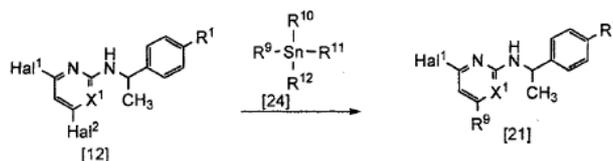
Etapas 2

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [23] con el Compuesto [19], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, así, de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidrocarburos tales

como tolueno, xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La reacción se lleva a cabo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C en presencia de una base. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tris(dibencilidenacetona)-(cloroformo)dipaladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). La cantidad del catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El ligando susceptible de poderse utilizar, para el catalizador de paladio, incluye, por ejemplo, a 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno, (6)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-(di-tert.-butilfosfina)bifenilo, bis[2-(difenilfosfina)fenil]éter, y tri-tert.-butilfosfina. La base susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tert.-butóxido sódico, trifosfato sódico, y carbonato de cesio. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 10 minutos hasta las 24 horas.

Procedimiento B

(Representación química 30)

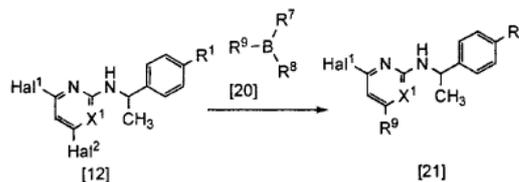


(en donde, X¹, R¹, R⁹, Hal¹ y Hal², tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y R¹⁰, R¹¹ y R¹², son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa alquilo.)

La reacción, es una reacción de acoplamiento cruzado, mediante la utilización del Compuesto [12] y un compuesto de organoestaño [24], y así, de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente apropiado, a una temperatura de 20-200°C. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) - diclorometano, y acetato de paladio. La cantidad del catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos tales como benceno, tolueno; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. Es también posible, el añadir un aditivo, tal como el óxido de cobre u óxido de plata. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde 1 hora a 24 horas.

Procedimiento C

(Representación química 31)



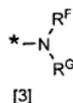
(en donde, X¹, R¹, R⁷, R⁸, R⁹, Hal¹ y Hal² tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción, es una reacción de acoplamiento cruzado, en la que se utiliza el Compuesto [12] y un compuesto de organoborano [20], y así, de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. La reacción, puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base, en un disolvente apropiado, a una temperatura de 20-200°C. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, y un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) - diclorometano. La cantidad del catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El disolvente de reacción susceptible de poder ser utilizado, incluye, por ejemplo, a éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol, etanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-

dimetilacetamida; hidrocarburos, tales como benceno, tolueno; agua; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La base susceptible de poder ser utilizada, incluye, por ejemplo, a hidróxido sódico, carbonato potásico, y carbonato sódico. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde 30 minutos hasta 24 horas.

Procedimiento 4: En el caso en el que, R^2 , se encuentre representada mediante la siguiente fórmula general [3]:

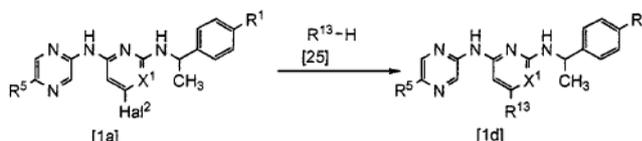
(Representación química 32)



(en donde, R^F y R^G tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

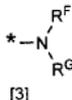
Procedimiento 4-1

(Representación química 33)



(en donde, X^1 , R^1 , R^5 , y Hal^2 , tienen los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y R^{13} , es un grupo representado mediante la siguiente fórmula general [3]:

(Representación química 34)

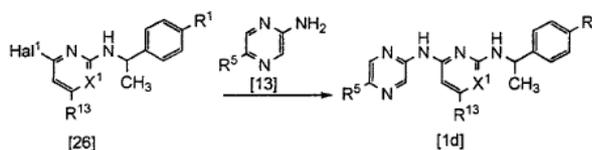


(en donde, R^F y R^G , tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción, es una reacción de acoplamiento cruzado, en la que se utiliza el Compuesto [1a] y el Compuesto [25], y así, de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidrocarburos tales como tolueno, xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La reacción, puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio y una base, en un disolvente apropiado, a una temperatura de 20-200°C. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). La cantidad de catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El ligando susceptible de poder ser utilizado, para el catalizador de paladio incluye, por ejemplo, a 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, (6)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter, y tri-tert.-butilfosfina. La base susceptible de poder ser utilizada, incluye, por ejemplo, a tert.-butóxido sódico, trifosfato sódico, y carbonato de cesio. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde 30 minutos hasta 24 horas.

Procedimiento 4-2

(Representación química 35)

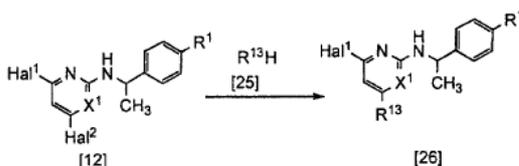


(en donde, X^1 , R^1 , R^5 , R^{13} y Hal^1 tienen, cada una de ella, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción es una reacción de condensación del Compuesto [26] con el Compuesto [13] mediante la utilización de un catalizador de paladio y, así de este modo, ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidrocarburos tales como tolueno, xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La reacción, se lleva a cabo, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C en presencia de una base. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tris(dibencilidenacetona)-(cloroformo)dipaladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). La cantidad del catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El ligando susceptible de poderse utilizar, para el catalizador de paladio, incluye, por ejemplo, a 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, (6)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-(di-tert.-butilfosfina)bifenilo, bis[2-(difenilfosfina)fenil]éter, y tri-tert.-butilfosfina. La base susceptible de poderse utilizar incluye, por ejemplo, a tert.-butóxido sódico, trifosfato sódico, y carbonato de cesio. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, de una forma usual, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 10 minutos hasta las 24 horas.

El Compuesto [26] como compuesto de partida, puede producirse, por ejemplo, en concordancia con los siguientes 2 procedimientos.

(Representación química 36)



(en donde, X^1 , R^1 , R^{13} , Hal^1 y Hal^2 tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

Procedimiento a

El Compuesto [26], puede producirse procediendo a hacer reaccionar el Compuesto [12] con el Compuesto [25], en un disolvente apropiado, en presencia de una base, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C. La base susceptible de poderse utilizar incluye, por ejemplo, a piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato potásico, y bicarbonato sódico. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye a alcoholes tales como 1-butanol, 2-metoxietanol; éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, acetonitrilo; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular en cuanto a éstos, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción y, de una forma general, éste es, preferiblemente, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde 1 hora hasta 24 horas.

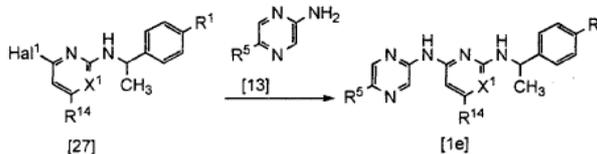
Procedimiento b

El Compuesto [26], puede producirse mediante una reacción de condensación del Compuesto [12] con el Compuesto [25], mediante la utilización de un catalizador de paladio, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a hidrocarburos tales como el tolueno, xileno; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, en cuanto a éstos, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La reacción puede llevarse a cabo, en presencia de una base, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tris(dibencilidenacetona)-(cloroformo)dipaladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). La cantidad de catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de 0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. El ligando susceptible de poder ser utilizado, para el catalizador de paladio incluye, por ejemplo, a 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, (6)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-(di-tert.-butilfosfina)bifenilo, bis[2-(difenilfosfina)fenil]éter, y tri-tert.-butilfosfina. La base susceptible de poder ser utilizada, incluye, por ejemplo, a tert.-butóxido sódico, trifosfato sódico, y carbonato de cesio. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y éste es, usualmente, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 30

minutos hasta las 24 horas.

Procedimiento 5: En el caso en el que R^2 , sea un heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxialquilo (pero, el sitio de unión, no se limita a N.)

(Representación química 37)

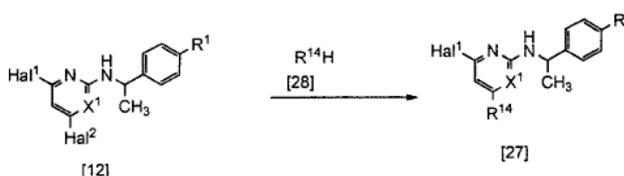


(en donde, X^1 , R^1 , R^5 y Hal^1 , tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y R^{14} , es un heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxialquilo (pero, el sitio de unión, no se limita a N.).)

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [27] con el Compuesto [13], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, ésta, puede llevarse a cabo, de la misma forma que en el Procedimiento 4-2, de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba.

El Compuesto [27], como compuesto de partida, puede producirse en concordancia con el siguiente procedimiento.

(Representación química 38)

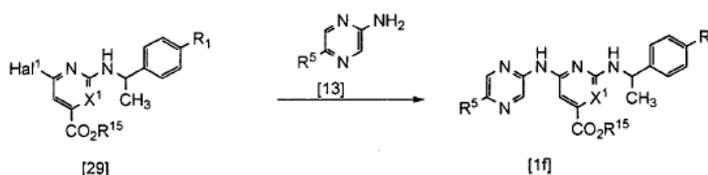


(en donde, X^1 , R^1 , R^{14} , Hal^1 y Hal^2 , tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción, es una reacción de acoplamiento cruzado, en la que se utiliza el Compuesto [12] y el Compuesto [28], y ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. La reacción, puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia o en ausencia de un catalizador de cobre, en un disolvente apropiado, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C. El catalizador de cobre susceptible de poder ser utilizado, incluye, por ejemplo, a yoduro de cobre y acetato de cobre. La cantidad de catalizador de cobre a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango que va desde 0,01 mol hasta 0,2 mol, por 1 mol de haluro de alquilo. El ligando para el cobre que puede utilizarse, es un ligando tal como la trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, la trans-1,2-ciclohexanodiamina, la 1,10-fenantrolina, etc. El disolvente de reacción susceptible de poder ser utilizado, incluye, por ejemplo, a éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; alcoholes tales como metanol, etanol; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos, tales como benceno, tolueno; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular en cuanto a éstos, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. La base susceptible de poderse utilizar incluye, por ejemplo, a trifosfato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, y carbonato de cesio. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y de una forma general, éste es, de una forma preferible, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 30 minutos hasta las 24 horas.

Procedimiento 6: En el caso en el que, R^2 , sea alcoxicarbonilo

(Representación química 39)

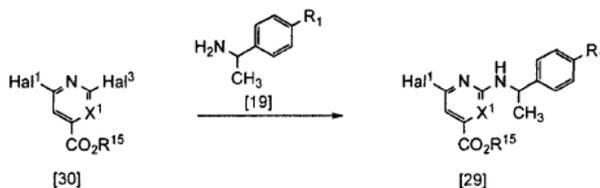


(en donde, X^1 , R^1 , R^5 y Hal^1 , tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y R^{15} , representa un alquilo.)

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [29] con el Compuesto [13], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, ésta, puede llevarse a cabo, de la misma forma que en el Procedimiento 4-2 de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba.

El Compuesto [29], como compuesto de partida, puede producirse en concordancia con el siguiente procedimiento.

(Representación química 40)

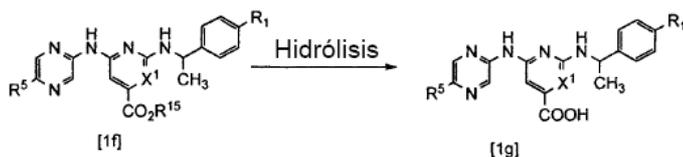


(en donde, X^1 , R^1 , R^{15} , Hal^1 y Hal^3 , tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [30] con el Compuesto [19], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, ésta, puede llevarse a cabo, de la misma forma que en la Etapa 2 en el procedimiento anteriormente, arriba.

Procedimiento 7: En el caso en el que, R^2 , sea hidroxicarbonilo

(Representación química 41)

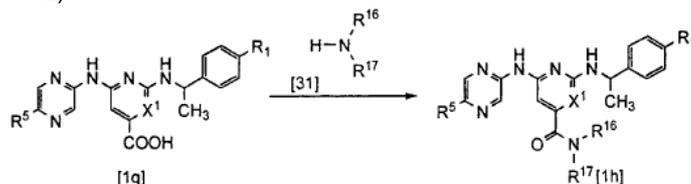


(en donde, X^1 , R^1 , R^5 y R^{15} , tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción, es una reacción de hidrólisis del Compuesto [1f], y ésta, puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. De una forma general, la reacción, puede llevarse a cabo procediendo a hidrolizar el Compuesto [1f], en presencia de un ácido o de una base, para proporcionar el Compuesto [1g]. El ácido utilizado en la reacción incluye, por ejemplo, a los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico; la base incluye, por ejemplo, a las bases inorgánicas tales como el hidróxido sódico y el hidróxido potásico. El disolvente susceptible de poderse utilizar en la reacción, incluye, por ejemplo, a alcoholes, tales como metanol, etanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano; agua; o una mezcla de éstos. La reacción, se lleva a cabo a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 0°C hasta los 100°C, de una forma usual, durante un transcurso de tiempo que va desde los 30 minutos hasta las 24 horas.

Procedimiento 8: En el caso en el que, R^2 , sea (a), un grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por alquilo ó alquilsulfonilo; o (b) un aminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, haloalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxilalquilo, e hidroxialquilo

(Representación química 42)

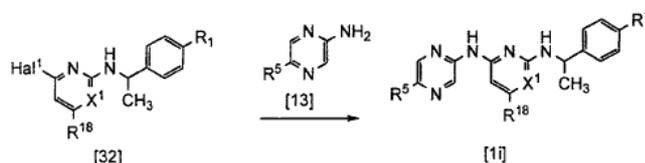


(en donde, X^1 , R^1 y R^5 tiene, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; R^{16} y R^{17} , son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa H, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, haloalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxilalquilo, ó hidroxialquilo, ó éstas se toman conjuntamente, con la N contigua, para representar un grupo amino, cíclico, saturado; pudiéndose encontrar, el citado grupo amino, cíclico saturado, opcionalmente sustituido por alquilo ó alquilsulfonilo.)

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [1g] con el Compuesto [31], y ésta puede llevarse a cabo, en sí misma, en concordancia con un procedimiento conocido. El Compuesto [1h] puede sintetizarse procediendo a hacer reaccionar el Compuesto [1g], como un ácido carboxílico, un derivado reactivo de éste, con el Compuesto [31]. El derivado reactivo del Compuesto [1g], incluye a aquéllos que se utilizan en la reacción de condensación de amidas, como, por ejemplo, haluros de ácidos (como, por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido), mezclas de anhídridos de ácidos, imidazolidas, amida activa, y por el estilo. En el caso en el que se utilice el Compuesto [1g], la reacción, se lleva a cabo, en presencia o ausencia de una base, mediante la utilización de un agente de condensación, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los -20°C, hasta los 100°C. El agente de condensación susceptible de poderse utilizar en la reacción incluye, por ejemplo, a 1,1'-oxalyldiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, cianofosfato de dietilo, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio, y hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxtirpirrolidino fosfonio. La base susceptible de poderse utilizar en la reacción, incluye a las base orgánica, tales como, por ejemplo, la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina, la N,N-dimetilanilina, la piridina, y el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a los éteres tales como el tetrahidrofurano, el 1,4-dioxano, el dietiléter; las amidas, tales como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida; los nitrilos, tales como el acetonitrilo, el propionitrilo; los hidrocarburos, tales como el benceno, el tolueno; los hidrocarburos halogenados, tales como el cloroformo, cloruro de metileno; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. en el caso en el que se requiera, puede utilizarse un aditivo. El aditivo susceptible de poderse utilizar incluye, por ejemplo, al 1-hidroxibenzotriazol y al 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y de una forma general, éste es, de una forma preferible, el correspondiente a un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 10 minutos hasta las 24 horas. La cantidad de Compuesto [31] y del agente de condensación es, de una forma preferible, por ejemplo, de un valor correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde una cantidad 1 equimolar hasta una cantidad 3 equimolar, por 1 mol de Compuesto [1g].

Procedimiento 9: En el caso en el que, R², sea H, alquilcarbonilo, un grupo heterocíclico, saturado, que eventualmente contiene N, opcionalmente sustituido por un alquilsulfonilo, ó un alquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo ó alcoxi

(Representación química 43)

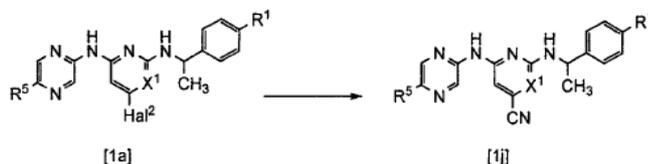


(en donde, X¹, R¹, R⁵ y Hal¹, tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y R¹⁸, representa H ó alquilo, opcionalmente sustituido por alcoxi.)

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [32], con el Compuesto [13], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, ésta, puede llevarse a cabo de la misma forma que en el Procedimiento 1, de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba.

Procedimiento 10: en el caso en el que, R², sea ciano

(Representación química 44)



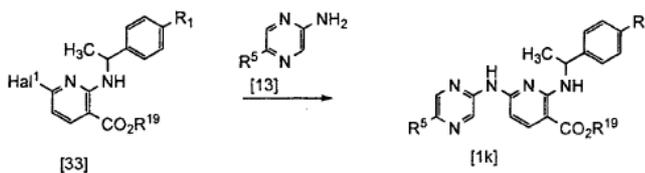
(en donde, X¹, R¹, R⁵ y Hal², tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción, es una reacción de cianación del Compuesto [1a], y ésta puede llevarse a cabo *en sí misma*, en concordancia con un procedimiento conocido. La reacción, puede llevarse a cabo, mediante la utilización de un compuesto de ciano, por ejemplo, en presencia o ausencia de un catalizador de paladio, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 20°C hasta los 200°C, en el caso en el que se requiera, en un horno microondas. El catalizador de paladio susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a tetrakis(trifenilfosfina)paladio, un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) – diclorometano, y tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0). La cantidad del catalizador de paladio a ser utilizada es, de una forma preferible, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados en un rango de

0,001-0,1 mol, por 1 mol de haluro de arilo. En el caso en el que se requiera, puede utilizarse un ligando de paladio, tales como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y por el estilo. El compuesto de ciano susceptible de poderse utilizar, incluye al compuesto incluye al cianuro de cobre (I), cianuro de zinc(II), cianuro potásico, y cianuro sódico. El disolvente susceptible de poderse utilizar, incluye, por ejemplo, a los éteres, tales como el tetrahidrofurano, el 1,4-dioxano; los alcoholes, tales como el metanol, el etanol; las amidas, tales como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida, la N-metil-2-pirrolidona; los hidrocarburos, tales como el benceno, el tolueno; el dimetilsulfóxido; agua; o una mezcla de éstos, pero no existe una limitación particular, siempre y cuando que, éstos, no tengan ninguna influencia en la reacción. El tiempo de reacción, depende de la clase de material de partida utilizado y de la temperatura de reacción, y de una forma general, éste es de una forma preferible, de un transcurso de tiempo comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 30 minutos hasta las 24 horas.

Procedimiento 11: En el caso en el que X sea $-CR^A$, y R^A sea alcóxicarbonilo

(Representación química 45)

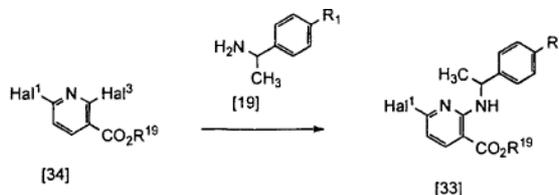


(en donde, R^1 , R^5 y Hal^1 tienen, cada uno de ellos, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba; y R^{19} representa un alquilo.)

La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [33] con el Compuesto [13], mediante la utilización de un catalizador de paladio, y ésta puede llevarse a cabo, de la misma forma que en el Procedimiento 4-2, de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba.

El Compuesto [33], como compuesto de partida, puede producirse en concordancia con el siguiente procedimiento.

(Representación química 46)



(en donde, R^1 , R^{19} , Hal^1 y Hal^3 tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

La reacción es una reacción de condensación del Compuesto [34] con el Compuesto [19], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, ésta, puede llevarse a cabo de la misma forma que en la Etapa 2 del Procedimiento A, Procedimiento 3-2 de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba.

Procedimiento 12: En el caso en el que, X sea $-CR^A$, y R^A sea hidroxicarbonilo

(Representación química 47)



(en donde, R^1 , R^5 y R^{19} tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

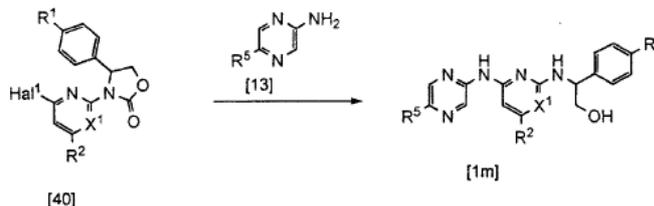
La reacción, es una reacción hidrolítica del Compuesto [1k] y, ésta, puede llevarse a cabo de la misma forma que en el Procedimiento 7, de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba.

Procedimiento 13: En el caso en el que X sea $-CR^A$, y R^A sea un grupo de la forma que se representa mediante la fórmula general [35]:

(Representación química 48)

(Representación química 52)

5



10

(en donde, X¹, R¹, R², R⁵ y Hal¹ tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

15

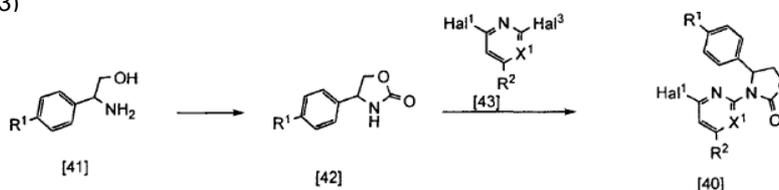
La reacción, es una reacción de condensación del Compuesto [40] con el Compuesto [13], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, ésta, puede llevarse a cabo de la misma forma que en el Procedimiento 1 de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba. Como base susceptible de poderse utilizar en esta reacción, es apropiado el tert.-butóxido sódico.

20

El Compuesto [40], como compuesto de partida, puede producirse en concordancia con el siguiente procedimiento.

(Representación química 53)

25



30

(en donde, X¹, R¹, R², Ha¹ y Ha¹³ tienen, cada una de ellas, los mismos significados que los que se han descrito anteriormente, arriba.)

Etapa 1

35

El Compuesto [42], can puede producirse en concordancia con un procedimiento conocido (J. Org. Chem., 65, 2000, 9059-9068).

Etapa 2

40

En esta etapa, el Compuesto [42] se somete a la reacción de condensación con, el Compuesto [43], mediante la utilización de un catalizador de paladio y, la reacción, puede llevarse a cabo de la misma forma que en el Procedimiento 1, de la misma forma que se ha mencionado anteriormente, arriba.

45

Si bien los compuestos de la invención pueden utilizarse como tales, como medicamentos, éstos pueden también utilizarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables en concordancia con un procedimiento conocido. Dichas sales, incluyen a aquéllas con ácidos minerales, como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, con ácidos orgánicos, como, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, etc.

50

Así, por ejemplo, los hidroclouros (clorhidratos) de los compuestos de la invención, pueden producirse disolviendo los compuestos de la invención en una solución de cloruro de hidrógeno en un alcohol ó en acetato etilo ó en dietiléter.

55

Puesto que, algunos de los compuestos de la invención, tienen un carbono asimétrico, la invención, abarca a la totalidad de los isómeros ópticos, y a sus mezclas. Los isómeros ópticos, pueden obtenerse mediante resolución óptica de los racematos preparados de la forma que se ha mencionado anteriormente, arriba, con un ácido ópticamente activo (ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, mandélico ácido, ácido 10-alcanforsulfónico, etc.) mediante la utilización de su basicidad, en concordancia con un procedimiento conocido o, de una forma alternativa, los isómeros ópticos, pueden obtenerse mediante compuestos de partida ópticamente activos, previamente preparados. En caso contrario, éstos pueden producirse mediante resolución óptica, con una columna quiral, o mediante síntesis asimétrica.

65

Cuando los compuestos de la invención existen en forma de isómeros geométricos o tautómeros, no únicamente a uno de los isómeros, sino también sus mezclas, están abarcadas mediante la presente invención.

Los compuestos de la invención o las sales de éstos farmacéuticamente aceptables, son de utilidad como

medicamentos. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención ó sales de éstos farmacéuticamente aceptables, como ingredientes activos, pueden utilizarse como agentes preventivos o terapéuticos, para cánceres (tales como, por ejemplo, cánceres hemáticos (tales como, por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial, neoplasmas mieloproliferativos, tales como mielofibrosis idiopática (enfermedades mieloides proliferativas crónicas), síndrome de osteomielodisplasia, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple), cánceres sólidos (tales como, por ejemplo, cáncer prostático, cáncer de mama)), enfermedades inflamatorias (tales como, por ejemplo, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, esclerosis múltiple), y angiopatía (como, por ejemplo, hipertensión pulmonar, arterioesclerosis, aneurisma, vena varicosa).

Cuando los compuestos de la invención o las sales de éstos farmacéuticamente aceptables, se administran como medicamentos, éstos pueden administrarse a mamíferos, incluyendo a los humanos, como tales, o éstos pueden administrarse como composiciones farmacéuticas, las cuales contengan, por ejemplo, un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un 0,001%, hasta un 99,%, del ingrediente activo, siendo dicho porcentaje, de una forma preferible, del 0,1% al 90% del ingrediente activo en (a) un portador o soporte (o portadores o soportes) farmacéuticamente aceptable(s), no tóxico(s) e inactivo(s).

Como portadores o soportes, para la formulación farmacéutica, pueden utilizarse uno o más miembros de excipientes sólidos, semisólidos, o líquidos, cargas, y otros auxiliares. Las composiciones farmacéuticas de la invención, pueden administrarse, de una forma deseable, en forma de una dosificación unitaria. La composición farmacéutica puede administrarse a través de los tejidos, oralmente, intravenosamente, localmente (percutáneamente, gotas oculares, etc.) o rectalmente. La composición, puede administrarse, en una forma natural apropiada, para estos procedimientos de administración.

La dosis, como medicamento, se determina, de una forma deseable, en dependencia del estado de un paciente, tales como la edad, el peso, y la clase de condición de una enfermedad, y la ruta de administración y, de una forma general, es apropiado el administrar una cantidad comprendida dentro de unos márgenes de 0,1 mg/día - 5 mg/día, de una forma preferible, de 1 mg – 500 mg/día, para un adulto, en cuanto a lo referente al compuesto de la invención o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo, en administración oral. De una forma general, ésta se administrará en una dosis individual o en dosis divididas, o intravenosamente, de una forma continua, durante un transcurso de tiempo que va desde 1 hora hasta 24 horas.

EJEMPLO

La presente invención, se describirá ahora, en mayor detalle, en base a Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Ensayo y Ejemplos de Formulación del compuesto de la presente invención, a los cuales, no obstante, no se limita la presente invención.

Ejemplo de Referencia 1

(S)-4,6-Dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina

Se procedió a disolver 2,4 g de 2,4,6-tricloropirimidina en 24 ml de tetrahidrofurano y, a esta solución, se le añadieron 2,0 ml de trietilamina, a la temperatura ambiente y, a continuación, se añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 2,0 g de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina en 12 ml de tetrahidrofurano y, a continuación la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 9,5 horas. La mezcla de reacción, se filtró, para retirar los precipitados y, a continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, para obtener 1,77 g del compuesto pretendido como objetivo.

MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia 2

(S)-4-Cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

(S)-4,6-Dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina

Se procedió a disolver 7,2 g de 2,4,6-tricloropiridina y 2,74 g de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, en 25 ml de 1-butanol y, a esta solución, se le añadieron 13,7 ml de N,N-diisopropiletilamina y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 120°C, durante un transcurso de tiempo de 42 horas. La solución en reacción, se enfrió al aire, a la temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó con agua y, a continuación, se secó con sulfato magnésico. el disolvente, se destiló, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 2,57 g del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite de color amarillo.

MS (ESI) m/z 285 (M+H)⁺

Etapa 2.

5 (S)-4-Cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

10 A una mezcla de 734 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina, 343 mg de 2-aminopirazina, 1,39 g de trifosfato sódico, 190 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno y 170 mg de tris(dibencilidenacetona)-(cloroformo)dipaladio, se le añadieron 17 ml de 1,4-dioxano y, a continuación, la mezcla, se sometió a desgasificación y, después, ésta, se sustituyó con argón, y se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 19 horas. La solución en reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 654 mg del compuesto pretendido como objetivo como una materia en polvo de color marrón.

15 MS (ESI) m/z 344 (M+H)⁺

Ejemplo 1.

20 (S)-4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2-ona

Etapa 1.

25 (S)-4-{6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}piperazin-2-ona

A una solución de 150 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina y 58 mg de piperazin-2-ona en 1,5 ml de 1-butanol, se añadieron 183 ml de N,N-diisopropiletilamina y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La solución en reacción, se enfrió al aire, a la temperatura ambiente y, a continuación se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida, para obtener 196 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

30 MS (ESI) m/z 355 (M+H)⁺

Etapa 2.

35 (S)-4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2-ona

40 Se procedió a añadir, sucesivamente, 196 mg de (S)-4-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}piperidin-2-ona, 55 mg de 2-aminopirazina, 50 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 101 mg de tert.-butóxido sódico y 27 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 6 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución en reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, Bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 196 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido.

45 MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

Ejemplo 2.

50 Clorhidrato de N-[(S)-1-[2-[[[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]acetamida

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la N-[(S)-1-[2-[[[(S)-1-(4-Fluorofenil)etil]amino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]acetamida, mediante la utilización de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida en lugar de la piperazin-2-ona. El compuesto obtenido, se disolvió en metanol y, a continuación, a éste, se le añadió un equivalente de ácido clorhídrico 1N y, después, el disolvente, se eliminó, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

55 MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺

Etapa 3.

60 Clorhidrato de (S)-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

65 mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo, se obtuvo 1 la (S)-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización del clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina, en lugar de la piperazin-2-ona. el compuesto obtenido, se disolvió en metanol y, a éste, se le añadió un equivalente

de ácido clorhídrico 1N y, a continuación, el disolvente, se eliminó, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺

5 Ejemplo 4.

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

10

2,6-Dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina

Se procedió a añadir, sucesivamente, 500 mg de 2,6-dicloro-4-iodopiridina, 379 mg de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, 753 mg de carbonato potásico y 74 mg de un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), a una mezcla desgasificada de disolventes de 7,5 ml de 1,4-dioxano y 2,5 ml de agua y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución en reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 257 mg del compuesto pretendido como objetivo.

15

20

MS (ESI) m/z 228 (M+H)⁺

Etapa 2.

25

(S)-6-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

Se procedió a añadir, sucesivamente, 257 mg de la 2,6-dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina obtenida en la Etapa 1, 164 mg de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 66 mg de 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, 271 mg de tert.-butóxido sódico y 25 mg acetato de paladio, a 6 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución en reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 240 mg del compuesto pretendido como objetivo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

30

MS (ESI) m/z 331 (M+H)⁺

35

Etapa 3.

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 235 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina, 74 mg de 2-aminopirazina, 68 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 95 mg de tert.-butóxido sódico y 37 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 6 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, bajo atmósfera de argón. La solución en reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 204 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido. El compuesto obtenido, se disolvió en etanol y, a éste, se le añadió un equivalente de ácido clorhídrico 1N y, a continuación, el disolvente, se eliminó, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

40

45

50

MS (ESI) m/z 390 (M+H)⁺

Ejemplo 5.

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina

55

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina, mediante la utilización de la 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. El compuesto obtenido, se disolvió en etanol y, a éste, se le añadió un equivalente de ácido clorhídrico 1N y, a continuación, el disolvente, se eliminó, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

60

MS (ESI) m/z 387 (M+H)⁺

Ejemplo 6.

65

(S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-metoxi-N⁶-(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, mediante la utilización del ácido 2-metoxi-5-piridinborónico, en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol.

MS (ESI) m/z 417 (M+H)⁺

5

Ejemplo 7.

Clorhidrato de (S)-2'-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6'-(pirazin-2-ilamino)-3,4'-bipiridin-6-ol

10 Se procedió a disolver 108 mg de (S) -N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-metoxi-N⁶-(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina en 3 ml de acetonitrilo, 116 mg de yoduro sódico y 99 ml de cloruro de trimetilsililo y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 3,5 horas, bajo atmósfera de argón. La solución en reacción, se diluyó con acetato de etilo y agua y, el pH de la mezcla, se ajustó a un valor de 9, mediante la utilización de una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La capa orgánica, se lavó con salmuera y, a continuación, ésta se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 78 mg de (S)-2'-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6'-(pirazin-2-ilamino)-3,4'-bipiridin-6-ol, como una materia en polvo, de tonalidad amarillo pálido. El compuesto obtenido, se disolvió en metanol, y a éste, se le añadió un equivalente de ácido clorhídrico 1N y, a continuación, el disolvente, se eliminó, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de tonalidad amarillo pálido.

15

20

MS (ESI) m/z 403 (M+H)⁺

Ejemplo 8.

25 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(oxazol-5-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

5-(2,6-Dicloropiridin-4-il)oxazol

30

35

Se procedió a disolver 528 mg de 2, 6-dicloroisonicotinaldehído (este compuesto, se preparó mediante el procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1998, 1567-1568) en 10 ml de metanol, y se añadieron, a la solución, 586 mg de isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo y 415 mg de carbonato potásico y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución en reacción, se concentró y, a continuación, ésta se diluyó con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y salmuera y, a continuación, ésta se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 630 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

40

MS (ESI) m/z 215 (M+H)⁺

Etapa 2.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(oxazol-5-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

45

50

55

60

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 630 mg de 5-(2,6-dicloropiridin-4-il)oxazol obtenido en la Etapa 1, 408 mg de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 182 mg de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,9 g de carbonato de cesio y 66 mg de acetato de paladio, a 30 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas bajo atmósfera de argón. La solución en reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 600 mg de (S)-6-cloro-

N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(oxazol-5-il)piridin-2-amina, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido. A continuación se procedió a añadir 10 ml de tolueno desgasificado, a la materia en polvo obtenida y, después, se añadieron, se una forma sucesiva, 180 mg de 2-aminopirazina, 180 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 254 mg de tert.-butóxido sódico y 98 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución en reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 390 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺

Ejemplo 9.

(S)-6-Cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

65

A una mezcla de 1,37 g de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1), 460

mg de 2-aminopirazina, 277 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 2,04 g de trifosfato sódico y 248 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, se le añadieron 30 ml de 1,4-dioxano y, la mezcla, se sometió a desgasificación y se sustituyó con gas argón y, a continuación, ésta se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución en reacción, se diluyó, con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 960 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 345 (M+H)⁺

Ejemplo 10.

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 100 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, 145 mg de ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico, 123 mg de carbonato sódico y 17 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a una mezcla desgasificada de disolventes de 3 ml de 1,4-dioxano y 1,2 ml de agua y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de argón. La solución en reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 124 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, como una materia en polvo de color blanco. El compuesto obtenido, se disolvió en metanol, y a éste, se le añadió un equivalente de ácido clorhídrico 1N y, a continuación, el disolvente, se eliminó, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 465 (M+H)⁺

Ejemplo 11.

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización del 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol-1-carbamato de tert.-butilo, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺

Ejemplo 12.

Clorhidrato de (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-iloxi}etanol

A una mezcla de 150 mg de (S)-4-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, 187 mg de fosfato tripotásico, 84 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y 46 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, se le añadieron 3 ml de etilenglicol y 1,5 ml de 1,4-dioxano y, la mezcla resultante, se desgasificó, y se sustituyó por gas argón, después, ésta se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 13 horas. La solución en reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 62 mg de (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-iloxi}etanol, como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 52 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

MS (ESI) m/z 370 (M+H)⁺

Ejemplo 13.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapas 1.

(S)-4-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(piridin-3-il)pirimidin-2-amina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 500 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1), 314 mg de 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridina, 927 mg de carbonato sódico y 202 mg de

tetrakis (trifenilfosfina) paladio, a una mezcla desgasificada de disolventes, consistente en 15 ml de tolueno, 7 ml de etanol y 10 ml de agua y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 218 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

Etapa 2.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina

A una mezcla de 100 mg de (S)-4-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(piridin-3-il)pirimidin-2-amina, 35 mg de 2-aminopirazina, 18 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, y 129 mg de trifosfato sódico y 16 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, se le añadieron 2 ml de 1,4-dioxano y, la mezcla, se desgasificó, y se sustituyó con gas argón y, a continuación, ésta se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 54 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 388 (M+H)⁺

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -29,60^\circ$ (c= 0,5, metanol)

Ejemplo 14.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapa 1.

(S)-4-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(piridin-2-il)pirimidin-2-amina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 200 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1), 0,22 ml de 2-(tributilestannil)piridina, 55 mg de óxido de cobre y 81 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 63 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite incoloro.

Etapa 2.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

A una mezcla de 62 mg de (S)-4-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(piridin-2-il)pirimidin-2-amina, 22 mg de 2-amino-pirazina, 22 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 80 mg de trifosfato sódico y 20 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, se le añadieron 2 ml de 1,4-dioxano y, la mezcla resultante, se desgasificó y, se sustituyó por gas argón y, a continuación se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 25 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 388 (M+H)⁺

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -61,20^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 15.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 14 mediante la utilización de 4-(tributilestannil)piridina, en lugar de 2-(tributilestannil)piridina.

MS (ESI) m/z 388 (M+H)⁺

Ejemplo 16

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-ona

Etapla 1.

5 (S)-1-{6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}pirrolidin-2-ona

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 100 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1), 33 mg de 2-pirrolidona, 20 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 149 mg de trifosfato sódico y 19 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 3 ml de 1,4-dioxano desgasificado, y la mezcla se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se filtró, para retirar los precipitados y, el disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 106 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite de color amarillo.

15 Etapla 2.

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-ona

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 104 mg de (S)-1-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}pirrolidin-2-ona, 33 mg de 2-aminopirazina, 18 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 132 mg de trifosfato sódico y 17 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 3 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, a continuación, mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 11 horas, bajo atmósfera de argón. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 74 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido.

25 MS (ESI) m/z 394 (M+H)⁺
Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -19,60^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 17

30 (S)-4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2,6-diona

Etapla 1.

35 (S)-4-{6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}piperazin-2,6-diona

Se procedió a disolver 182 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1) y 80 mg de piperazin-2,6-diona, en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de N,N-dimetilformamida y, a la solución resultante, se le añadieron 122 µl de N,N-diisopropiletilamina y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 32 horas. La solución de reacción, se enfrió con aire, a la temperatura ambiente y, a continuación ésta se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó con agua y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida, para obtener 136 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

Etapla 2.

45 (S)-4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2,6-diona

Se procedió a añadir 119 mg de (S)-4-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}piperazin-2, 6-diona, 34 mg de 2-aminopirazina, 19 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 139 mg de trifosfato sódico y 17 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo) dipaladio, a 2,5 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, a continuación, la mezcla se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó con agua y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 26 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

55 MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺

Ejemplo 18

60 (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}tetrahidropirimidin-2(1H)-ona

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16 mediante la utilización de tetrahidro-2-pirimidinona en lugar de 2-pirrolidona

65 MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

Ejemplo 19

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

- 5 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de pirrolidina en lugar de piperazin-2-ona.
MS (ESI) m/z 380 (M+H)⁺

Ejemplo 20

10 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-morfolino-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

- El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de morfolina en lugar de piperazin-2-ona.
15 MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺
Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -25,19^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 21

20 Clorhidrato de de (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}imidazolidin-2-ona

- Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 150 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 9), 224 mg de 2-imidazolidinona, 26 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 185 mg de trifosfato sódico y 23 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 5 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, a continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó con agua y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se separó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 80 mg de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}imidazolidin-2-ona, como una materia en polvo de color blanco. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 56 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.
25 MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺
Valor según el análisis elemental (como C₁₉H₁₉FN₈O HCl+0,5H₂O+0,1C₂H₅OH)
30 Valor calculado (%) C: 51,88, H: 4,90, N: 25,21
Valor encontrado (%) C: 51,71, H: 4,77, N: 24,87

Ejemplo 22

40 Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(oxazol-5-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapa 1.

45 (S)-N₂-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N₄-(pirazin-2-il)-6-[2-(triisopropilsilil)oxazol-5-il]pirimidin-2,4-diamina

- Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 150 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 9), 246 mg de 5-(tributylestannil)-2-(triisopropilsilil)oxazol (sintetizado en concordancia con el procedimiento descrito en la patente internacional WO2007/17096), y 25 mg de tetrakis(trifenil fosfina)paladio, a 5 ml de dimetilformamida desgasificada y, a continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas bajo atmósfera de argón. A esta mezcla, se le añadieron 246 mg de 5-(tributylestannil)-2-(triisopropilsilil)oxazol y, después, ésta se agitó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de cuatro horas. La solución de reacción, se diluyó con agua y, a continuación, ésta se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 153 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[2-(triisopropilsilil)oxazol-5-il]pirimidin-2,4-diamina, como un aceite de color naranja pálido.
50
55

Etapa 2.

60 Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(oxazol-5-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

- Se procedió a disolver 122 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[2-(triisopropilsilil)oxazol-5-il]pirimidin-2,4-diamina, en 1,2 ml de tetrahidrofurano y, a esta solución, se le añadieron 0,5 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. La solución de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos y, a continuación, ésta se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó
65

sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 60 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(oxazol-5-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, como una materia en polvo de color blanco. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación. Mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 45 mg del compuesto obtenido como objetivo, como una materia en polvo, de color naranja pálido.

MS (ESI) m/z 378 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₉H₁₉FN₇O HCl)

Valor calculado (%) C: 55,14, H: 4,14, N: 23,69

Valor encontrado (%) C: 54,94, H: 3,92, N: 23,81

Ejemplo 23

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización del ácido 2-metoxi-5-piridinborónico en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 418 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₂H₂₀FN₇O HCl)

Valor calculado (%) C: 58,21, H: 4,66, N: 21,60

Valor encontrado (%) C: 57,80, H: 4,48, N: 21,54

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -24,80^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 24

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10 se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización del ácido 1H-pirazol-3-borónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₉H₁₇FN₈ HCl+0,8H₂O)

Valor calculado (%) C: 53,41, H: 4,62, N: 26,23

Valor encontrado (%) C: 53,21, H: 4,31, N: 26,25

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -86,40^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 25

(S)-4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piridin-2-ol

Etapa 1.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, mediante la utilización del ácido 2-fluoropiridin-4-borónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico.

Etapa 2.

(S)-4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piridin-2-ol

Se procedió a añadir 1 ml de 1,2-dimetoxietano y ácido clorhídrico al 10%, a 80 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, se añadieron 0,5 ml de ácido clorhídrico al 10% y, la mezcla, se agitó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se alcalinizó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La mezcla, se sometió a extracción y, la capa orgánica obtenida, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el sólido obtenido, se lavó con dietiléter y se filtró y, a continuación, se secó, bajo la acción de presión reducida, para obtener 54 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 404 (M+H)⁺

Ejemplo 26

(S)-5-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piridin-2-ol

- 5 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 7, mediante la utilización de la (S)-N2-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-N4-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 23) en lugar de la (S)-N2'-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-metoxi-N6'-(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina.
- 10 MS (ESI) m/z 404 (M+H)⁺
Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -39,60^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 27

- 15 Clorhidrato de N-((R)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)acetamida

- Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la N-((R)-1-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)acetamida, mediante la utilización de la (R)-N-(pirrolidin-3-il) acetamida en lugar de la piperazin-2-ona. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.
- 20 MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺
Valor según el análisis elemental (como C₂₂H₂₅FN₈O HCl)
Valor calculado (%) C: 55,87, H: 5,54, N: 23,69
25 Valor encontrado (%) C: 55,49, H: 5,21, N: 23,59
Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = 113,59^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 28

- 30 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)piridina

- 35 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 188 mg de 2,6-dicloro-4-yodopiridina, 201 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol-1-carbamato de tert.-butilo, 284 mg de carbonato potásico y 56 mg de un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) - diclorometano a una mezcla desgasificada en solución de 3 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de agua y, a continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía columna, de gel de sílice, para obtener 90 mg del compuesto pretendido como objetivo.
- 40

- 45 Etapa 2.

2,6-Dicloro-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-il)piridina

- 50 Se procedió a disolver, bajo atmósfera de argón, 90 mg de 2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)piridina, en 2 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 20 mg de 60% hidruro sódico, se añadió a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Subsiguientemente, se añadieron 82 ml de (2-clorometoxi)etiltrimetilsilano a la mezcla y, ésta, se dejó que se calentara, a la temperatura ambiente y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y, ésta, se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 106 mg del compuesto pretendido como objetivo.
- 55

Etapa 3.

- 60 (S)-6-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

- Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 100 mg de la 2,6-dicloro-4-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-il)piridina obtenida mediante la Etapa 2, 44 mg de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 17 mg de 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, 70 mg de tert.-butóxido sódico y 6 mg de acetato de paladio, a 3 ml de tolueno desgasificado y, a continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, bajo
- 65

atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 70 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite incoloro.

5

Etapa 4.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2,6-diamina

10 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 68 mg de la (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina obtenida en la Etapa3, 17 mg de 2-aminopirazina, 15 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo, 21 mg de tert.-butóxido sódico y 8 mg de tris(dibencilidenacetona)-(cloroformo)dipaladio y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna de gel de sílice, para obtener 70 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite incoloro.

15

Etapa 5.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2,6-diamina

20

Se procedió a añadir, a 53 mg de la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)piridin-2,6-diamina obtenida mediante la Etapa 4, una mezcla de disolventes consistente en 1 ml de ácido trifluoroacético y 0,1 ml de agua y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. El disolvente, se destiló, bajo presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se diluyó con agua y, éste, se alcalinizó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La solución de reacción, se sometió a extracción con acetato de etilo y, la capa orgánica, se secó con agua y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 15 mg del compuesto pretendido como objetivo como un sólido amorfo, de color amarillo pálido.

25

30 MS (ESI) m/z 376 (M+H)⁺
Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -103,59^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 29

35 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

2,6-Dicloro-N-metoxi-N-metilisonicotinamida

40

Se procedió a disolver 586 mg de ácido 2,6-dicloroisonicotínico en 10 ml de dimetilformamida, y se añadieron 690 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 490 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 440 mg de de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina y 1,67 ml de trietilamina y la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y, la mezcla, se diluyó con acetato de etilo. La mezcla, se lavó con salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 500 mg del compuesto pretendido como objetivo.

45

50 Etapa 2.

1-(2,6-Dicloropiridin-4-il)etanona

Se procedió a disolver 490 mg de 2,6-dicloro-N-metoxi-N-metilisonicotinamida en tetrahidrofurano y, a continuación, se añadieron, mediante procedimiento de goteo, 2,1 ml de una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico y, la mezcla, se diluyó con acetato de etilo. La mezcla, se lavó con salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida, para obtener 325 mg del compuesto pretendido como objetivo.

55

60

Etapa 3.

2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-3-il)piridina

65

Se procedió a añadir 5 ml de N,N-dimetilformamidadietilacetil, a 325 mg de 1-(2,6-dicloropiridin-4-il)etanona y, la

mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Se procedió a destilar el N,N-dimetilformamidadietil acetal, bajo la acción de presión reducida y, al residuo obtenido, se añadieron 5 ml de etanol y 91 ml de monohidrato de hidrazina y, la mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 320 mg del compuesto pretendido como objetivo.

Etapa 4.

2,6-Dicloro-4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-3-il)piridina

Se procedió a disolver, bajo atmósfera de argón, 250 mg de 2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-3-il)piridina en 6 ml de tetrahidrofurano, y, a continuación, se añadieron, en pequeñas porciones, 56 mg de hidruro sódico al 60%, a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Subsecuentemente, se procedió a añadir, a la mezcla, 0,25 ml de (2-clorometoxi)etiltrimetilsilano y, esta mezcla, se dejó que se calentara, a la temperatura ambiente y, ésta, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución de reacción, se aditivó con agua. La solución resultante, se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con salmuera y, a continuación, ésta se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida, para obtener 440 mg del compuesto pretendido como objetivo.

Etapa 5.

(S)-6-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 100 mg de la 2,6-dicloro-4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-3-il)piridina obtenida en la Etapa 4, 45 mg de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 17 mg de 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, 70 mg de tert.-butóxido sódico y 7 mg de acetato de paladio, a 3 ml de tolueno desgasificado y, a continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 130 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite de color marrón.

Etapa 6.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir 130 mg de la (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-amina obtenida mediante la Etapa 5, 35 mg de 2-aminopirazina, 30 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 42 mg de tert.-butóxido sódico y 18 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna de gel de sílice, para obtener 95 mg del compuesto pretendido como objetivo como un aceite de color marrón.

Etapa 7.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir una mezcla de disolventes consistente en 3 ml de ácido trifluoroacético y 0,3 ml de agua, a 95 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina, obtenida en la Etapa 6 y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El disolvente, se destiló, eliminándolo, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se diluyó con agua y se alcalinizó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La solución de reacción, se sometió a extracción con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó con agua y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida, para obtener 20 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 376 (M+H)⁺

Ejemplo 30

Maleato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 1,34 g de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina, sintetizada mediante el mismo procedimiento que en las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 4, 423 mg de 2-aminopirazina, 154 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 544 mg de tert.-butóxido sódico y 74 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, a 13 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción se diluyó con

acetato de etilo. La solución, se lavó con agua y, a continuación, ésta se secó con sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, eliminándolo, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 1,26 g de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido. Subsiguientemente,

se procedió a disolver 1,0 g de la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, en 1 ml de metanol y, a continuación, se añadieron 300 mg de ácido maléico. La solución de reacción, se aditivó con 6 ml de acetato de etilo y, ésta, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El precipitado sólido, se filtró, para obtener 1,1 g del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 390 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₅H₂₄FN₇O₄)

Valor calculado (%) C: 59,40, H: 4,79, N: 19,40

Valor encontrado (%) C: 59,19, H: 4,58, N: 19,36

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = 68,40^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 31

Maleato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-morfolino-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

La (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-morfolino-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina sintetizada en el Ejemplo 20, se convirtió en maleato, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 30.

MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₄H₂₆FN₇O₅)

Valor calculado (%) C: 56,35, H: 5,12, N: 19,17

Valor encontrado (%) C: 56,42, H: 5,07, N: 19,41

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = 81,20^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 32

Maleato 1/2 de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina

La (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina sintetizada en el Ejemplo 13, se convirtió en maleato, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 30.

MS (ESI) m/z 388 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₃H₂₀FN₇O₂)

Valor calculado (%) C: 62,02, H: 4,53, N: 22,01

Valor encontrado (%) C: 61,79, H: 4,50, N: 22,14

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -42,00^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 33

Maleato de N-((S)-1-[2-(((S)-1-(4-Fluorofenil)etil)amino)-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il)acetamida

La N-((S)-1-[2-(((S)-1-(4-fluorofenil)etil)amino)-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]piperidin-3-il)acetamida sintetizada en el Ejemplo 2 se convirtió en maleato, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 30.

MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₆H₂₉FN₈O₅)

Valor calculado (%) C: 56,52, H: 5,29, N: 20,28

Valor encontrado (%) C: 56,49, H: 5,24, N: 20,45

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = 26,39^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 34

Maleato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina

La (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina sintetizada en el Ejemplo 11, se convirtió en maleato, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 30.

MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₃H₂₁FN₈O₄+0,2H₂O)

Valor calculado (%) C: 55,69, H: 4,35, N: 22,59

Valor encontrado (%) C: 55,32, H: 4,33, N: 22,61

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -51,60^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 35

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[3-(metilsulfonyl)fenil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[3-(metilsulfonyl)fenil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización del ácido 3-(metilsulfonyl)-fenilborónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 465 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₃H₂₁FN₆O₂S HCl+0,5H₂O)

Valor calculado (%) C: 54,17, H: 4,55, N: 16,48

Valor encontrado (%) C: 54,04, H: 4,35, N: 16,10

Rotación específica [α]₂₀^D = -12,40° (c=0,5, metanol)

Ejemplo 36

15 Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico, en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₄H₂₂FN₅O₂S HCl+0,2H₂O)

Valor calculado (%) C: 57,24, H: 4,68, N: 13,91

Valor encontrado (%) C: 56,97, H: 4,35, N: 13,71

Rotación específica [α]₂₀^D = 74,00° (c=0,5, metanol)

Ejemplo 37

30 Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

35 4-Yodo-1-isopropil-1H-pirazol

Se procedió a suspender, bajo atmósfera de argón, 96 mg de hidruro sódico al 60%, en 6 ml de N,N-dimetilformamida y, a esta suspensión, se añadieron 388 mg de 4-yodo-1H-pirazol, a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Subsiguientemente, se añadieron 0,21 ml de 2-bromopropano y, la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 100 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución de reacción, se aditivó con agua. La solución, se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, eliminándolo, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 328 mg del compuesto pretendido como objetivo.

45 Etapa 2.

2,6-Dicloro-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)piridina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 251 mg de 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina (sintetizada mediante un procedimiento descrito en J.Am.Chem.Soc., 2003,125,7792-7793), 325 mg de 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol, 381 mg de carbonato potásico y 22 mg de un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano, a una mezcla desgasificada de disolventes, consistente en 6 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de agua y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 145 mg del compuesto pretendido como objetivo.

60 Etapa 3.

(S)-6-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 145 mg de la 2,6-dicloro-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)piridina obtenida mediante la Etapa 2, 87 mg de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 34 mg de 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, 109 mg de tert.-butóxido sódico y 13 mg de acetato de paladio, 6 ml de tolueno desgasificado y, a continuación, la mezcla, se

agitó, a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 59 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.

Etapas 4.

(Clorhidrato de S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 59 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina, 19 mg de 2-aminopirazina, 16 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 22 mg de tert.-butóxido sódico y 9 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 5 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. A continuación, la solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, después, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, eliminándolo, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 40 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, como una materia en polvo de color amarillo pálido. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 30 mg del compuesto pretendido como objetivo como una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 418 (M+H)⁺

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = 76,40^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 38

Clorhidrato de N-((S)-1-[2-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)amino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]pirrolidin-3-il)acetamida

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 100 mg de (S)-4-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina (Ejemplo de Referencia 2), 112 mg de (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida, 69 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 92 mg de tert.-butóxido sódico y 30 mg de tris (dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 6 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 115 mg de N-((S)-1-[2-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)amino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]pirrolidin-3-il)acetamida, como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 67 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = 63,20^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 39

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-morfolino-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización de morfolina, en lugar de (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida.

MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺

Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -38,80^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 40

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-tiomorfolinopiridin-2,6-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización de tiomorfolina, en lugar de (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida.

MS (ESI) m/z 411 (M+H)⁺

Ejemplo 41

Clorhidrato de (S)-3-[2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il]propan-1-ol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color amarillo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12, mediante la utilización de 1,3-propanodiol, en lugar de etilenglicol.

MS (ESI) m/z 384 (M+H)⁺

Ejemplo 42

5 (S)-N-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)acetamida

Se procedió a disolver 100 mg azetidín-3-ilcarbamato de tert.-butilo, en 5 ml de cloruro de metileno y, a continuación, se añadieron 225 mg de N, N-diisopropiletilamina. Mediante enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción, se aditivó con 68 mg de cloruro de acetilo y, ésta, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 días. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó, sucesivamente, con una solución acuosa de ácido cítrico, al 5%, y salmuera, y ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 146 mg de una materia aceitosa de color marrón. El residuo obtenido, se disolvió en 2,5 ml de cloruro de metileno y, a éste, se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético y, la mezcla, se agitó, a la temperatura de ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se destiló, eliminándolo, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, se obtuvieron 66 mg de trifluoroacetato de N-(azetidín-3-il)acetamida. Subsiguientemente, se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 33 mg de trifluoroacetato de N-(azetidín-3-il)acetamida, 148 mg de trietilamina, 100 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, 28 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 56 mg de tert.-butóxido sódico y 30 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 3 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 17 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de color amarillo dorado brillante.

MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺

Ejemplo 43

30 (S)-6-(Azetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de clorhidrato de azetidina, en lugar de piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 366 (M+H)⁺

35 Ejemplo 44

(S)-6-(3-Fluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

40 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de clorhidrato de 3-fluoroazetidina en lugar de piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 384 (M+H)⁺

45 Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = 84,00^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 45

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-2-ona

50 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 100 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 9), 41 mg de 2-azetidínona, 34 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 123 mg de trifosfato sódico y 30 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 3 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción, se filtró, con objeto de retirar los precipitados y, el disolvente, se destiló, eliminándolo, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 58 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 380 (M+H)⁺

60 Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -62,40^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 46

(S)-4-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

65 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, mediante la utilización de yodoetano en lugar de 2-bromopropano.

MS (ESI) m/z 404 (M+H)⁺
 Rotación específica $[\alpha]_{20}^D = -83,60^\circ$ (c=0,5, metanol)

Ejemplo 47

5

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, mediante la utilización de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol.

10

MS (ESI) m/z 390 (M+H)⁺

Ejemplo 48

15

(S)-4-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo una materia en polvo, de color amarillo ocre, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, mediante la utilización de (bromometil)ciclopropano, en lugar de 2-bromopropano.

20

MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺

Ejemplo 49

25

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(tiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapas 1.

(S)-4-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(tiazol-5-il)pirimidin-2-amina

30

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 286 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1), 411 mg de 5-(tributilestannil)tiazol y 115 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a dimetilformamida desgasificada y, a continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. A continuación, la solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, subsiguientemente, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 175 mg de (S)-4-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(tiazol-5-il)pirimidin-2-amina, como un sólido de color blanco.

35

Etapas 2.

40

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(tiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina

A una mezcla de 155 mg de (S)-4-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(tiazol-5-il)pirimidin-2-amina, 53 mg de 2-aminopirazina, 72 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 196 mg de trifosfato sódico y 81 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, se le añadieron 4 ml de 1,4-dioxano y, la mezcla, se sometió a desgasificación, y se substituyó por gas argón y, a continuación, ésta se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 105 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

45

MS (ESI) m/z 394 (M+H)⁺

Ejemplo 50

55

Clorhidrato de 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol

Etapas 1.

60

1-{6-Cloro-2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, Etapas 1, mediante la utilización de DL-3-pirrolidinol, en lugar de piperazin-2-ona.

65

Etapas 2.

Clorhidrato de 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 119 mg de 1-{6-cloro-2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol, 40 mg de 2-aminopirazina, 20 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 150 mg de trifosfato sódico y 19 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, a 3 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción, se filtró, para retirar los precipitados y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 47 mg de 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 32 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₀H₂₂N₇O HCl+0,25H₂O)

Valor calculado (%) C: 55,04, H: 5,43, N: 22,47

Valor encontrado (%) C: 55,06, H: 5,12, N: 22,50

Ejemplo 51

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(5-metiltiazol-2-il)-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16, mediante la utilización de 2-amino-5-metiltiazol en lugar de 2-pirrolidona.

MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺

Ejemplo 52

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4,5'-bipirimidin-2,6-diamina

Etapa 1.

(S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4,5'-bipirimidina-2-amina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 210 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1), 91 mg de ácido pirimidin-5-borónico, 304 mg de carbonato potásico y 60 mg de un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno - dicloruro de paladio(II) -diclorometano, a una mezcla en solución, desgasificada, de 3 ml de 1,4-dioxano y 1 ml de agua y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 73 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4,5'-bipirimidina-2-amina, como un sólido, amorfo, de color blanco.

Etapa 2.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4,5'-bipirimidin-2,6-diamina

A una mezcla de 90 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4,5'-bipirimidina-2-amina, 31 mg de 2-aminopirazina, 31 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 116 mg de trifosfato sódico y 28 mg de tris(dibencilidenacetona)-(cloroformo)dipaladio, se le añadieron 2 ml de 1,4-dioxano y, la mezcla resultante, se sometió a desgasificación, y se sustituyó con gas argón y, a continuación, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 30 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 389 (M+H)⁺

Ejemplo 53

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(2-metoxitiazol-5-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color naranja pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 49, mediante la utilización de 2-metoxi-5-(tributylestannil)tiazol, en lugar de 5-(tributylestannil)tiazol.

MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺

Ejemplo 54

5 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapa 1.

10 ((S)-4,6-dicloropirimidin-2-il)[1-(4-fluorofenil)etil]carbamato de tert.-butilo

Se procedió a añadir 300 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina en 7 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 0,70 ml de dicarbonato de di-tert.-butilo y 58 mg de 4-dimetilaminopiridina y, a continuación, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente durante el transcurso de toda la noche. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 285 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite incoloro.

Etapa 2.

20 (S)-4-cloro-6-(tiazol-2-il)pirimidin-2-il-[1-(4-fluorofenil)etil]carbamato 270 mg de tert.-butilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, ((S)-4,6-dicloropirimidin-2-il)[1-(4-fluorofenil)etil]carbamato de tert.-butilo, 314 mg de 2-(tributilestannil)tiazol y 81 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a 5 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de argón. El disolvente de la solución de reacción, se destiló, eliminándolo, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 150 mg del compuesto pretendido como objetivo un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 3.

30 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 130 mg de (S)-4-cloro-6-(tiazol-2-il)pirimidin-2-il-[1-(4-fluorofenil)etil]carbamato de tert.-butilo, 34 mg de 2-aminopirazina, 35 mg de 4, 5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 127 mg de trifosfato sódico y 31 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 4 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se separó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 90 mg de aceite de color amarillo pálido. Al aceite obtenido, se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y, éste, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El ácido trifluoroacético, se retiró, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se diluyó con agua y se alcalinizó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La solución de reacción, se sometió a extracción, con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó, de una forma sucesiva, con agua y salmuera y a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 25 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

50 MS (ESI) m/z 394 (M+H)⁺

Ejemplo 55

55 (S)-5-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}picolinonitrilo

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 52, mediante la utilización de éster pinacólico del ácido 2-cianopiridin-5-borónico, en lugar de ácido pirimidin-5-borónico.

MS (ESI) m/z 413 (M+H)⁺

Ejemplo 56

Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxamida

65 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de isonipecotamida en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se

sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺

5 Ejemplo 57

(S)-5-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}picolinamida

10 A 38 mg de (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}picolinonitrilo, se le añadió tert.-butanol y, después se añadieron 60 mg de fluoruro potásico, soportado sobre alúmina activada y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La solución de reacción, se filtró, para retirar los precipitados y, a continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 25 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido amorfo.

15 MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺

Ejemplo 58

20 4-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2-carboxamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de piperazin-2-carboxamida, en lugar de piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 438 (M+H)⁺

25

Ejemplo 59

6-(3-Aminopirrolidin-1-il)-N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

30 El 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il carbamato de tert.-butilo, se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de 3-(tert.-butoxicarbonilamino)pirrolidina en lugar de piperazin-2-ona. Al compuesto obtenido, se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y, la mezcla, se agitó, a la temperatura de ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se procedió a retirar el ácido trifluoroacético, mediante destilación y, a continuación, el residuo obtenido, se diluyó con agua y, éste, se alcalinizó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La solución de reacción, se sometió a extracción con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó con agua y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

35 MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺

40

Ejemplo 60

Clorhidrato de N-(1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)metanosulfonamida

45

Se procedió a disolver 110 mg de 6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 59) en 3 ml de tetrahidrofurano y, a esta solución, se le añadieron 91 µl de N,N-diisopropiletilamina y 21 µl de cloruro de metanosulfonilo, a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió agua y, a continuación, la solución de reacción, se sometió a extracción con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó, de una forma sucesiva, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 92 mg de N-(1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)metanosulfonamida, como un sólido amorfo, de color amarillo pálido. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 70 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.

50 MS (ESI) m/z 473 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₅FN₈O₂S HCl+0,5H₂O+0,2CH₃CO₂C₂H₅)

Valor calculado (%) C: 48,88, H: 5,38, N: 20,92

60 Valor encontrado (%) C: 48,64, H: 5,17, N: 20,73

Ejemplo 61

Clorhidrato de (S)-2-({2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}(2-hidroxietil)amino)etan-1-ol

65

El (S)-2-({2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}(2-hidroxietil)amino)etan-1-ol, se obtuvo

mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de dietanolamina en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

- 5 MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺
 Valor según el análisis elemental (como C₂₀H₂₄FN₇O₂ HCl+H₂O)
 Valor calculado (%) C: 52,97, H: 5,65, N: 21,62
 Valor encontrado (%) C: 52,91, H: 5,45, N: 21,37

10 Ejemplo 62

Diclorhidrato de (S)-N⁴-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina

- 15 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la (S)-N⁴-[2-(Dimetilamino)etil]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina, mediante la utilización de N,N-dimetiletildiamina, en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido.

- 20 MS (ESI) m/z 397 (M+H)⁺
 Valor según el análisis elemental (como C₂₀H₂₅FN₈ 2HCl+1,5H₂O)
 Valor calculado (%) C: 48,39, H: 6,09, N: 22,57
 Valor encontrado (%) C: 48,30, H: 5,81, N: 22,45

25 Ejemplo 63

- 25 Clorhidrato de 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-3-carboxamida

- 30 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo, se obtuvo la 1-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-3-carboxamida, 1 mediante la utilización de nipecotamida en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

- MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺

35 Ejemplo 64

Clorhidrato de (S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-carboxamida

- 40 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la (S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-carboxamida, mediante la utilización de L-prolinamida en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

- 45 MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺
 Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₃FN₈O HCl+1,5H₂O)
 Valor calculado (%) C: 51,90, H: 5,60, N: 23,06
 Valor encontrado (%) C: 51,89, H: 5,26, N: 22,97

50 Ejemplo 65

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

- 55 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización de 1-metanosulfonyl-piperazina, en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

- 60 MS (ESI) m/z 473 (M+H)⁺
 Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₅FN₈O₂S HCl+1,6H₂O)
 Valor calculado (%) C: 46,90, H: 5,47, N: 20,83
 Valor encontrado (%) C: 46,52, H: 5,09, N: 20,69

Ejemplo 66

- 65 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirrol-3-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapa 1.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il]pirimidin-2,4-diamina

- 5 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 52, mediante la utilización de ácido 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-borónico, en lugar del ácido pirimidin-5-borónico.

Etapa 2.

10 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirrol-3-il)pirimidin-2,4-diamina

- 15 Se procedió a disolver 305 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il]pirimidin-2,4-diamina, en 3 ml de tetrahidrofurano y, a continuación, se añadieron 0,86 ml de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano, mediante enfriamiento con baño de agua y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La solución de reacción, se aditivó con agua. La solución, se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 199 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido.

20 MS (ESI) m/z 376 (M+H)⁺

Ejemplo 67

25 (R)-1-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-4-hidroxipirrolidin-2-ona

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16, mediante la utilización de la (R)-(+)-4-hidroxi-2-pirrolidinona, en lugar de la 2-pirrolidona.

30 MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺

Ejemplo 68

35 N²-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]pirimidin-2,4,6-triamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de tetrahidrofurfurilamina, en lugar de piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺

Ejemplo 69

Clorhidrato de ((S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol

- 45 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el ((S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol, mediante la utilización de L-prolinol, en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺

50 Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₄FN₇O HCl+0,4H₂O+0,5CH₃OH)

Valor calculado (%) C: 55,04, H: 5,97, N: 20,90

Valor encontrado (%) C: 55,05, H: 5,75, N: 20,57

Ejemplo 70

55 Clorhidrato de ((R)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol

- 60 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el ((R)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metano, mediante la utilización de D-prolinol en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺

65 Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₄FN₇O HCl+0,4H₂O+0,5CH₃OH)

Valor calculado (%) C: 55,04, H: 5,97, N: 20,90

Valor encontrado (%) C: 54,74, H: 5,70, N: 20,70

Ejemplo 71

5 Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-ol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-ol, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina, en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₄FN₇O HCl)

Valor calculado (%) C: 56,56, H: 5,65, N: 21,99

Valor encontrado (%) C: 56,23, H: 5,53, N: 21,99

Ejemplo 72

20 Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-ol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-ol, mediante la utilización de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina, en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 382 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₉H₂₀FN₇O HCl+1,2H₂O+0,2CH₃OH)

Valor calculado (%) C: 51,72, H: 5,47, N: 21,99

Valor encontrado (%) C: 51,45, H: 5,14, N: 22,29

Ejemplo 73

30 Clorhidrato de 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-3-ol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-3-ol, mediante la utilización de 3-hidroxipiperidina, en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₄FN₇O HCl+0,9H₂O+0,4CH₃OH)

Valor calculado (%) C: 54,12, H: 6,03, N: 20,64

Valor encontrado (%) C: 53,90, H: 5,78, N: 20,93

Ejemplo 74

45 (S)-5-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}nicotinonitrilo

Etapa 1.

50 5-(Trimetilestannil)nicotinonitrilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 300 mg de 5-bromo-3-cianopiridina, 750 mg de hexametilditina y 185 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a 5 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de argón. El disolvente de la solución de reacción, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 178 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite incoloro.

Etapa 2.

60 (S)-5-{6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}nicotinonitrilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 187 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1), 175 mg de 5-(trimetilestannil)nicotinonitrilo, 25 mg de yoduro de cobre y 75 mg de tetrakis(trifenilfosfina) paladio, a 3 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 110°C,

durante un transcurso de tiempo de 17 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 58 mg de (S)-5-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}nicotinonitrilo, como un aceite incoloro.

5 Etapa 3.

(S)-5-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}nicotinonitrilo

10 Se procedió a añadir 55 mg de (S)-5-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}nicotinonitrilo, 16 mg de 2-aminopirazina, 15 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 21 mg de tert.-butóxido sódico y 8 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 2 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 21 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

15 MS (ESI) m/z 413 (M+H)⁺

Ejemplo 75

20 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(2H-tetrazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapa 1.

25 (S)-6-[2-(Benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 74, se obtuvo la (S)-6-[2-(benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización de 2-(benciloximetil)-5-(tributylestannil)-2H-tetrazol (sintetizado en concordancia con el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2805-2809) en lugar de 5-(trimetilestannil)nicotinonitrilo.

30 Etapa 2.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(2H-tetrazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina

35 Se procedió a disolver 50 mg de (S)-6-[2-(benciloximetil)-2H-tetrazol-5-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, en 1,5 ml de metanol y, a esta solución, se le añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico al 10% y, la mezcla se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La solución de reacción, se enfrió al aire, a la temperatura ambiente y, a continuación ésta se diluyó con acetato de etilo y, el pH de la mezcla, se ajustó a un valor de 4, mediante la utilización de una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La capa orgánica, se sometió a extracción y, ésta, se secó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se lavó con metanol y se filtró y se secó, bajo la acción de presión reducida, para obtener 15 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

40 MS (ESI) m/z 379 (M+H)⁺

45 Ejemplo 76

Diclorhidrato de (S)-N⁴-(2-aminoetil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina

50 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 59, se obtuvo la (S)-N⁴-(2-Aminoetil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina, mediante la utilización de N-(2-aminoetil)carbamato de tert.-butilo, en lugar de 3-(tert.-butoxicarbonilamino)pirrolidina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.

55 MS (ESI) m/z 369 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₈H₂₁FN₈ 2HCl+0,5H₂O)

Valor calculado (%) C: 48,01, H: 5,37, N: 24,88

Valor encontrado (%) C: 47,72, H: 5,51, N: 24,70

60 Ejemplo 77

(Clorhidrato de S)-N-(2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-ilamino}etil)metanosulfonamida

65 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 60, se obtuvo la (S)-N-(2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}etil)metanosulfonamida, mediante la utilización de la (S)-N⁴-(2-aminoetil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina, en lugar de la 6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N²-[(S)-1-(4-fluoro-

fenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 447 (M+H)⁺

5 Valor según el análisis elemental (como C₁₉H₂₃FN₈O₂S HCl+H₂O)

Valor calculado (%) C: 45,55, H: 5,23, N: 22,37

Valor encontrado (%) C: 45,61, H: 5,07, N: 22,24

Ejemplo 78

10

Clorhidrato de (S)-N-(2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-ilamino}etil)acetamida

Se procedió a añadir una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y cloroformo, a 141 mg de diclorhidrato de (S)-N⁴-(2-aminoetil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina (Ejemplo 76) y, la mezcla, se sometió a extracción. La capa orgánica, lavó con salmuera y, ésta, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se disolvió en 3 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 223 µl de diisopropiletilamina y 23 µl de cloruro de acetilo, a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se agitó, a dicha temperatura de 0°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución de reacción, se aditivó con agua, y se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con salmuera y, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 95 mg de (S)-N-(2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}etil)-acetamida, como una materia en polvo de color blanco. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 74 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.

15

20

25

MS (ESI) m/z 411 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₀H₂₃FN₈O HCl)

Valor calculado (%) C: 53,75, H: 5,41, N: 25,07

Valor encontrado (%) C: 53,47, H: 5,55, N: 24,87

30

Ejemplo 79

Clorhidrato de (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}acetamida

35

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}acetamida, mediante la utilización de 2-aminoacetamida, en lugar de piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón pálido.

40

MS (ESI) m/z 383 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₈H₁₉FN₈O HCl+1,2H₂O)

Valor calculado (%) C: 49,08, H: 5,13, N: 25,44

Valor encontrado (%) C: 49,33, H: 5,45, N: 25,14

45

Ejemplo 80

Clorhidrato de (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}benzamida

50

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, se obtuvo la (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}benzamida, mediante la utilización del ácido 4-carbamoilfenilborónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

55

MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₃H₂₀FN₇O HCl+H₂O)

Valor calculado (%) C: 57,09, H: 4,79, N: 20,26

Valor encontrado (%) C: 57,16, H: 4,68, N: 20,45

Ejemplo 81

60

(S)-3-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}benzocitrilo

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10 mediante, la utilización del ácido 3-cianofenilborónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico.

65

MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺

Ejemplo 82

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(furan-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(furan-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización del ácido 3-furilborónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)-fenilborónico. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₀H₁₇FN₆O HCl)

Valor calculado (%) C: 58,18, H: 4,39, N: 20,36

Valor encontrado (%) C: 57,88, H: 4,58, N: 20,24

Ejemplo 83

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxilato de etilo

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de isonipecotato de etilo, en lugar de piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 466 (M+H)⁺

Ejemplo 84

(S)-5-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}nicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 57 mediante, la utilización de (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}nicotinonitrilo en lugar de (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}picolinonitrilo.

MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺

Ejemplo 85

Ácido (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxílico

Se procedió a disolver 128 mg de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 83), en 3 ml de etanol y, a la solución resultante, se le añadieron 0,28 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 12% y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. El etanol se eliminó mediante destilación y, a continuación, el residuo obtenido, se diluyó con agua y, la capa acuosa se lavó con dietiléter. La capa acuosa, se neutralizó con ácido clorhídrico al 10%, hasta alcanzar un valor pH de 7 y, ésta, se sometió a extracción con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó con salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se lavó con dietiléter y se filtró y se secó, bajo la acción de presión reducida, para obtener 58 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 438 (M+H)⁺

Ejemplo 86

(S)-2-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-2-feniletanol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de (S) - (+)-2-fenilglicinol, en lugar de piperazin-2-ona y mediante la utilización de etoxietanol, como disolvente de reacción, en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción, a una temperatura de 135°C.

MS (ESI) m/z 446 (M+H)⁺

Ejemplo 87

(S)-2-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino]-3-fenilpropan-1-ol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de L-fenilalaninol, en lugar de piperazin-2-ona y, mediante la utilización de etoxietanol como disolvente de la reacción en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción, a una

temperatura de 135°C.
MS (ESI) m/z 460 (M+H)⁺

Ejemplo 88

(R)-2-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}-4-metilpentan-1-ol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de D-leucinol, en lugar de piperazin-2-ona, y mediante la utilización de etoxietanol como disolvente de la reacción en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción, a una temperatura de 135°C.

MS (ESI) m/z 426 (M+H)⁺

Ejemplo 89

Diclorhidrato de (S)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N²-[1-(4-fluorofenil)eti1]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

A una mezcla de 172 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, 212 mg de trifosfato sódico, 95 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo y 52 mg de tris(dibencilidenacetona)-(cloroformo)dipaladio, se le añadieron 4 ml de 2-dimetilaminoetanol y, la mezcla, se sometió a desgasificación, y ésta se sustituyó con gas argón y, a continuación, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 118 mg de (S)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N²-[1-(4-fluorofenil)eti1]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 101 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 398 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₀H₂₄FN₇O 2HCl+1,2H₂O)

Valor calculado (%) C: 48,83, H: 5,82, N: 19,93

Valor encontrado (%) C: 48,89, H: 5,63, N: 19,86

Ejemplo 90

Ácido (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxílico

Etapa 1.

(S)-1-{6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 500 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (Ejemplo de Referencia 1), 270 mg de 4-pirazolcarboxilato de etilo, 0,20 ml de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 780 mg de trifosfato sódico y 100 mg de yoduro de cobre, a 10 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 51 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 390 (M+H)⁺

Etapa 2.

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 50 mg de (S)-1-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, 15 mg de 2-aminopirazina, 12 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 17 mg de tert.-butóxido sódico y 7 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 10 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 45 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 449 (M+H)⁺

Etapa 3.

Ácido (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxílico

Se procedió a añadir 2 ml de etanol, 1 ml de tetrahidrofurano y 80 µl de una solución acuosa de hidróxido sódico al 12%, a 35 mg de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxilato etilo y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. A continuación, se añadieron 160 µl de una solución acuosa de hidróxido sódico al 12% y, la mezcla, se agitó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. El etanol, se eliminó mediante destilación. El residuo obtenido, se diluyó con etanol y, se diluyó también con agua y, el pH de la mezcla, se ajustó a un valor de 7, mediante la utilización de ácido clorhídrico al 10% y, la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó con salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida, para obtener 14 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.
MS (ESI) m/z 421 (M+H)⁺

Ejemplo 91

(S)-3-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}benzamida

Se procedió a añadir 192 mg de (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}benzonitrilo (Ejemplo 81), a 5 ml de tert.-butanol y, a esta mezcla, se le añadieron 384 mg de fluoruro potásico soportado sobre alúmina activada y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, se añadieron, sobre ésta, 384 mg de fluoruro potásico soportado sobre alúmina activada y, la mezcla, se agitó adicionalmente, durante un transcurso de tiempo de 15 horas. La solución de reacción, se filtró, para retirar los precipitados y, a continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 158 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.
MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺

Ejemplo 92

Clorhidrato de (S)-6-(benzo[d]1,3-dioxol-5-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, se obtuvo la (S)-6-(benzo[d]1,3-dioxol-5-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización del ácido 3,4-(metilenodioxo)fenilborónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.
MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺
Valor según el análisis elemental (como C₂₃H₁₉FN₆O₂ HCl+H₂O)
Valor calculado (%) C: 56,97, H: 4,57, N: 17,33
Valor encontrado (%) C: 56,58, H: 4,38, N: 17,45

Ejemplo 93

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, mediante la utilización del ácido 2-fluoropiridin-4-borónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico.
MS (ESI) m/z 406 (M+H)⁺

Ejemplo 94

N²-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]pirimidin-2,4-diamina

Se procedió a añadir, a 200 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, 246 mg de trifosfato sódico, 111 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenil y 60 mg de tris(dibencilidenoacetona)(cloroformo)dipaladio, 4 ml de tetrahidrofurfurilalcohol y 2 ml de 1,4-dioxano y la mezcla, se sometió a desgasificación, y se substituyó por gas argón y, a continuación ésta se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 77 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.
MS (ESI) m/z 411 (M+H)⁺

Ejemplo 95

Clorhidrato de (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-iloxi}etanol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 94, se obtuvo el (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-iloxi}etanol, mediante la utilización de etilenglicol en lugar de tetrahidrofurfuralcohol. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 371 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₈H₁₉FN₆O₂ HCl)

Valor calculado (%) C: 53,14, H: 4,95, N: 20,66

Valor encontrado (%) C: 52,94, H: 4,95, N: 20,52

Ejemplo 96

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[2-(pirrolidin-1-il)etil]pirimidin-2,4,6-triamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de 1-(2-aminoetil)pirrolidina, en lugar de piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺

Ejemplo 97

(S)-3-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}isonicotinamida

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 150 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, 235 mg de éster neopentilglicólico del ácido 4-cianopiridin-3-borónico, 184 mg de carbonato sódico y 25 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a una mezcla en solución, desgasificada, de 3,5 ml de 1,4-dioxano y 1,5 ml de agua y, la mezcla se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, la materia en polvo obtenida, se lavó con acetato de etilo y, se filtró y se secó, bajo la acción de presión reducida, para obtener 31 mg de (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}isonicotinamida, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺

Ejemplo 98

(S)-3-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}isonicotinonitrilo

El filtrado obtenido en el Ejemplo 97 se separó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 15 mg de (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}isonicotinonitrilo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 413 (M+H)⁺

Ejemplo 99

Clorhidrato de (S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}-3-metilbutan-1-ol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de L-valinol, en lugar de piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₆FN₇O HCl+H₂O)

Valor calculado (%) C: 54,13, H: 6,27, N: 21,04

Valor encontrado (%) C: 54,18, H: 5,91, N: 21,14

Ejemplo 100

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Clorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapa 1.

(S)-6-Cloro-N-[1-(4-clorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidin-2-amina

Se procedió a disolver 200 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-clorofenil)etil]pirimidin-2-amina y 119 mg de 1-metanosulfonilpiperazina en 3 ml de 1-butanol y, a la solución resultante, se le añadieron 0,23 ml de N, N-diisopropil-etilamina y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La solución de reacción, se enfrió al aire, a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta se diluyó con acetato de

etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 196 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

5 MS (ESI) m/z 430 (M+H)⁺

Etapa 2.

10 Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-clorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

10 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 210 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-clorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]pirimidin-2-amina, 56 mg de 2-aminopirazina, 47 mg de 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 66 mg de tert.-butóxido sódico y 25 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 6 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 120 mg de (S)-N²-[1-(4-clorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

20 MS (ESI) m/z 489 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₅ClFN₈O₂S HCl+0,4H₂O)

Valor calculado (%) C: 47,35, H: 5,07, N: 21,04

Valor encontrado (%) C: 47,24, H: 4,79, N: 20,97

25 Ejemplo 101

Clorhidrato de (1S,2S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-iloxi}ciclohexanol

30 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 94, se obtuvo el (1S,2S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-iloxi}ciclohexanol, mediante la utilización de (1S,2S)-trans-1,2-ciclohexanodiol, en lugar de tetrahidrofurfuralcohol. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

35 MS (ESI) m/z 425 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₂H₂₅FN₆O₂S HCl+0,4H₂O)

Valor calculado (%) C: 56,88, H: 5,73, N: 18,09

Valor encontrado (%) C: 56,94, H: 5,53, N: 18,14

40 Ejemplo 102

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina

45 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina, mediante la utilización de la 2-(aminometil)-5-metilpirazina, en lugar de la piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

50 MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₂H₂₂FN₉ HCl+H₂O+0,5CH₃OH)

Valor calculado (%) C: 53,84, H: 5,42, N: 25,11

Valor encontrado (%) C: 53,44, H: 5,05, N: 25,40

Ejemplo 103

55 Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(furan-2-ilmetil)-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina

60 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(furan-2-ilmetil)-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina, mediante la utilización de la furfurilamina, en lugar de la piperazin-2-ona. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 406 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₂₀FN₇O HCl+1,5H₂O)

65 Valor calculado (%) C: 53,79, H: 5,16, N: 20,91

Valor encontrado (%) C: 53,85, H: 4,84, N: 20,85

Ejemplo 104

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[1-(piridin-3-il)etil]pirimidin-2,4,6-triamina

5 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de la 1-(3-piridil)etilamina, en lugar de la piperazin-2-ona, y mediante la utilización de etoxietanol, como disolvente de la reacción en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción, a una temperatura de 135° C.

10 MS (ESI) m/z 431 (M+H)⁺

Ejemplo 105

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol

15 Etapa 1.

Clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol

20 Se procedió a disolver 500 mg de 1-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (sintetizado en concordancia con el procedimiento descrito en J. Med. Chem. , 1988, 486-491), en 10 ml de etanol y, a esta solución, se le añadieron 300 mg de carbono paladio 10% y 0,38 ml de ácido clorhídrico concentrado y, la mezcla, se sometió a hidrogenación, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla de reacción, se filtró, para retirar los precipitados y, los precipitados, se secaron con etanol y agua y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. El residuo obtenido, se convirtió en una materia en polvo, mediante la adición de dietiléter, para obtener 374 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

Etapa 2.

30 (S)-1-{6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol

35 Se procedió a disolver 150 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina y 97 mg de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol, en 3 ml de 2-etoxietanol y, a la solución resultante, se le añadieron 274 µl de N,N-diisopropiletilamina y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 135°C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La solución de reacción, se enfrió al aire, a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 194 mg del compuesto pretendido como objetivo. como un aceite de color marrón.

40 Etapa 3.

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol

45 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 100 mg de (S)-1-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol, 32 mg de 2-aminopirazina, 45 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 38 mg de tert.-butóxido sódico y 27 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)paladio, a una mezcla en solución, desgasificada, de 3 ml de tolueno y 2 ml de 1,4-dioxano y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 80 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

50 MS (ESI) m/z 440 (M+H)⁺

Ejemplo 106

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina

60 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 mediante la utilización de la 2-(aminometil)piridina, en lugar de la piperazin-2-ona, mediante la utilización de etoxietanol, como disolvente de la reacción, en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción, a una temperatura de 135° C.

MS (ESI) m/z 417 (M+H)⁺

Ejemplo 107

(S)-N²-(1-(4-Fluorofenil)etil)-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de la 3-(aminometil)piridina, en lugar de la piperazin-2-ona, mediante la utilización de etoxietanol, como disolvente de la reacción, en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción, a una temperatura de 135° C.

MS (ESI) m/z 417 (M+H)⁺

Ejemplo 108

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de la 4-(aminometil)piridina, en lugar de la piperazin-2-ona, y mediante la utilización de etoxietanol, como disolvente de la reacción, en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción, a una temperatura de 135° C.

MS (ESI) m/z 417 (M+H)⁺

Ejemplo 109

(S)-2-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino}-3-hidroxiopropanamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de la L-serinamida, en lugar de la piperazin-2-ona, y mediante la utilización de etoxietanol, como disolvente de la reacción en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción a una temperatura de 135°C.

MS (ESI) m/z 413 (M+H)⁺

Ejemplo 110

(3S,4S)-1-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3,4-diol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color amarillo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de la (3S,4S)-3,4-pirrolidinol, en lugar de la piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 412 (M+H)⁺

Ejemplo 111

N²-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano, en lugar de la piperazin-2-ona, mediante la utilización de etoxietanol, como disolvente de la reacción, en la Etapa 1, el cual se sometió a reacción, a una temperatura de 135° C.

MS (ESI) m/z 452 (M+H)⁺

Ejemplo 112

(S)-8-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1,3-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-2-ona

Se procedió a disolver 50 mg de (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (Ejemplo 105) y 24 mg de N,N'-carbonildiimidazol, en 2 ml de cloruro de metileno y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 52 mg del compuesto pretendido como objetivo como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido.

MS (ESI) m/z 466 (M+H)⁺

Ejemplo 113

(S)-4-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)et il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, mediante la utilización del 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, en lugar del 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

MS (ESI) m/z 466 (M+H)⁺

Ejemplo 114

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 50, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-[4-(fenilsulfonil)-piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, mediante la utilización de la 1-fenilsulfonilpiperazina en lugar del DL-3-pirrolidinol. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación mediante, la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 535 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₆H₂₇FN₈O₂S HCl+1,3H₂O)

Valor calculado (%) C: 52,53, H: 5,19, N: 18,85

Valor encontrado (%) C: 52,65, H: 5,02, N: 18,54

Ejemplo 115

Diclorhidrato de (S)-4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}benzamida

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 150 mg de (S)-4-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina (Ejemplo de Referencia 2), 108 mg de ácido 4-carbamoilfenilborónico, 567 mg de carbonato de cesio, 21 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 13 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, a una mezcla en solución, desgasificada, de 3 ml de 1,4-dioxano y 0,6 ml de agua y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 17 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 39 mg de (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}benzamida. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 31 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de color naranja.

MS (ESI) m/z 429 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₄H₂₁FN₆O 2HCl+H₂O)

Valor calculado (%) C: 55,50, H: 4,85, N: 16,18

Valor encontrado (%) C: 55,57, H: 4,70, N: 16,25

Ejemplo 116

Diclorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirrol-3-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 115, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirrol-3-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización del ácido 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-borónico, en lugar del ácido 4-carbamoilfenilborónico. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color naranja.

Valor según el análisis elemental (como C₂₁H₁₉FN₆ 2HCl+0,4H₂O)

Valor calculado (%) C: 55,49, H: 4,83, N: 18,49

Valor encontrado (%) C: 55,70, H: 4,80, N: 18,11

MS (ESI) m/z 375 (M+H)⁺

Ejemplo 117

Diclorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapas 1.

(S)-6-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 300 mg de 2,6-dicloropiridina, 296 mg de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 119 mg de 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, 487 mg de tert.-butóxido sódico y 45 mg de acetato de paladio, a 6 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 85°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 210 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite de color amarillo pálido.

Etapas 2.

Diclorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 207 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina, 86 mg de 2-aminopirazina, 79 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 111 mg de tert.-butóxido sódico y 43 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 4 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 202 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 128 mg del compuesto pretendido objetivo, como una materia en polvo, de color naranja pálido.
MS (ESI) m/z 310 (M+H)⁺

Ejemplo 118

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Etapla 1.

(S)-4-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina

Se procedió a disolver 200 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina y 63 mg de 4-metilimidazol, en 2 ml de dimetilformamida y, a esta solución, se le añadieron 193 mg de carbonato potásico y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. La solución de reacción, se diluyó con agua y, a continuación ésta se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 62 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido de color blanco.

Etapla 2.

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 60 mg de (S)-4-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina, 19 mg de 2-aminopirazina, 17 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 35 mg de tert.-butóxido sódico y 9 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, a 2 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se secó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 69 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 48 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.
MS (ESI) m/z 391 (M+H)⁺

Ejemplo 119

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización de 4-bromoanisol, en lugar de 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.
MS (ESI) m/z 416 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₄H₂₂FN₅O HCl+1,5H₂O)

Valor calculado (%) C: 60,19, H: 5,47, N: 14,62

Valor encontrado (%) C: 60,37, H: 5,08, N: 14,71

Ejemplo 120

Clorhidrato de (S)-4-(4-fluorofenil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, se obtuvo la (S)-4-(4-fluorofenil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-

(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización del 4-bromofluorobenceno, en lugar del 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol. El obtenido compuesto, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.
MS (ESI) m/z 404 (M+H)⁺

5

Ejemplo 121

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-metil-N⁶-(pirazin-2-il) piridin-2,6-diamina

10 Etapa 1.

(S)-6-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-metilpiridin-2-amina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 500 mg de 2,6-dicloro-4-yodopiridina, 0,51 ml de trimetilboroxina, 1,0 g de carbonato potásico y 208 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a 6 ml de dimetilformamida desgasificado y la mezcla, se agitó, a una temperatura de 110°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 330 mg de un sólido de color amarillo pálido. El sólido obtenido, se disolvió en 6 ml de tolueno desgasificado, y a éste, se le añadieron, de una forma sucesiva, 253 mg de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 147 mg de bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter, 244 mg de tert.-butóxido sódico y 40 mg de acetato de paladio y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó, con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 100 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite incoloro.

30 Etapa 2.

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-N⁶-(pirazin-2-il) piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 95 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-metilpiridin-2-amina, 40 mg de 2-aminopirazina, 34 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo, 48 mg de tert.-butóxido sódico y 19 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 6 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 85 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 38 mg del compuesto pretendido como objetivo como una materia en polvo de color amarillo.

40 MS (ESI) m/z 324 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₈H₁₈FN₅ HCl+0,5H₂O)

Valor calculado (%) C: 58,62, H: 5,47, N: 18,99

Valor encontrado (%) C: 58,86, H: 5,68, N: 18,61

45

Ejemplo 122

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-(metilsulfonyl)piperidin-4-carboxamida

Se procedió a disolver, bajo atmósfera de argón, 92 mg de ácido (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxílico (Ejemplo 85), 2 ml de tetrahidrofurano y, a esta solución, se le añadieron 41 mg de N,N'-carbonildiimidazol y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución de reacción, se enfrió al aire, a la temperatura ambiente, y a ésta, se le añadieron 80 mg de metanosulfonamida y 63 µl de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno y, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La solución de reacción, se diluyó con agua y, el pH de la mezcla, se ajustó a un valor de 4, mediante la utilización de ácido acético. La solución de reacción, se sometió a extracción con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 42 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

60 MS (ESI) m/z 515 (M+H)⁺

Ejemplo 123

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(furan-3-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

65

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de tonalidad amarillo pálido,

mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, mediante la utilización de 3-bromofurano en lugar de 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol.

MS (ESI) m/z 376 (M+H)⁺

5 Ejemplo 124

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

10 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización de la 1-metanosulfonilpiperazina, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida, mediante la utilización de 1,4-dioxano como disolvente de la reacción. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

15 MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺

Ejemplo 125

20 (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, se obtuvo la (S)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridina-2,6-diamina, mediante la utilización del 2,2-dimetil-1,3-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida, mediante la utilización de 1,4-dioxano, como disolvente de la reacción. A continuación, se procedió a disolver 46 mg del compuesto obtenido, en 1 ml de cloroformo, y se añadieron 0,5 ml de una solución acuosa al 50% de ácido trifluoroacético, a una temperatura de 0°C y, la mezcla, se agitó. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 21 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

25 MS (ESI) m/z 439 (M+H)⁺

30

Ejemplo 126

(S)-4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}bencenosulfonamida

35 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, mediante la utilización de la 4-bromobencenosulfonamida en lugar del 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol.

MS (ESI) m/z 465 (M+H)⁺

40 Ejemplo 127

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-metoxi-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

45 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, mediante la utilización de la 2,6-dicloro-4-metoxipiridina (sintetizada en concordancia con el procedimiento descrito en WO2007/21710A1), en lugar de la 2,6-dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina.

MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺

50 Ejemplo 128

4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona

55 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización de 1,1-dióxido de tiomorfolina, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida, mediante la utilización de 1,4-dioxano, como disolvente de la reacción.

MS (ESI) m/z 443 (M+H)⁺

60 Ejemplo 129

60

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}piperidin-4-ol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización de la 4-hidroxipiperidina, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida, mediante la utilización de 1,4-dioxano, como disolvente de la reacción.

65

MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

Ejemplo 130

5 (S)-1-(4-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)piridin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)etanona

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización de la N-acetilhomopiperazina, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida.

10 MS (ESI) m/z 450 (M+H)⁺

Ejemplo 131

15 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-N⁴-(pirimidin-2-il)piridin-2,4,6-triamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización de la 2-aminopirimidina, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida, mediante la utilización de 1,4-dioxano como disolvente de la reacción.

MS (ESI) m/z 403 (M+H)⁺

20

Ejemplo 132

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-N⁴-(piridin-2-il)piridin-2,4,6-triamina

25 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización de la 2-aminopiridina, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida, mediante la utilización de 1,4-dioxano, como disolvente de la reacción.

MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺

30 Ejemplo 133

N²-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-2,6-diamina

35 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización del 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida, mediante la utilización de 1,4-dioxano, como disolvente de la reacción.

MS (ESI) m/z 451 (M+H)⁺

40 Ejemplo 134

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) isonicotinato de metilo

Etapa 1.

45 (S)-2-cloro-6-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]isonicotinato de metilo

50 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 8,3 g de 2,6-dicloroisonicotinato de metilo, 6,1 ml de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 20,5 g de carbonato de cesio, 2,1 g de (6)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 505 mg de acetato de paladio, a 100 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 7 horas, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 4,4 g del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

Etapa 2.

55 (S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) isonicotinato de metilo

60 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 4,4 g de (S)-2-cloro-6-[1-(4-fluorofenil)etilamino]isonicotinato de metilo, 1,3 g de 2-aminopirazina, 2,67 g de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 5,0 g de trifosfato sódico y 1,28 g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, a 100 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró, mediante Celite y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 4,9 g del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

65 MS (ESI) m/z 368 (M+H)⁺

Ejemplo 135

Clorhidrato de (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-metilbencenosulfonamida

5 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10, se obtuvo la (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-metilbencenosulfonamida, mediante la utilización del éster pinacólico del ácido 4-(N-metilsulfamoil)fenilborónico, en lugar del ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

10 MS (ESI) m/z 480 (M+H)⁺
 Valor según el análisis elemental (como C₂₃H₂₂FN₇O₂S HCl+0,2H₂O)
 Valor calculado (%) C: 53,17, H: 4,54, N: 18,87
 Valor encontrado (%) C: 52,98, H: 4,34, N: 18,84

15 Ejemplo 136

Diclorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

20 Se procedió a disolver 1,10 g de 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina, 164 mg de 4-metilimidazol, 0,56 ml de trietilamina y 0,32 ml de piridina, en 4 ml de cloruro de metileno y a continuación, a esta solución, se le añadieron 545 mg de acetato de cobre y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La solución de reacción, se diluyó con agua, y, a ésta, se le añadió cloroformo y una solución acuosa, concentrada, de amoníaco y, la mezcla resultante, se sometió a extracción. La capa acuosa, se sometió adicionalmente a extracción, con cloroformo y, las capas orgánicas obtenidas, se combinaron, y se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 117 mg de 2,6-dicloro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina. Subsiguientemente, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante el mismo procedimiento que en las etapas 2 y 3 del Ejemplo 4, mediante la utilización de la 2,6-dicloro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina, en lugar de la 2,6-dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

30 MS (ESI) m/z 390 (M+H)⁺

35 Ejemplo 137

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴,N⁶-di(pirazin-2-il)piridin-2,4,6-triamina

40 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización de la 2-aminopirazin, en lugar de la (S)-N-(pirrolidin-3-il)acetamida.

MS (ESI) m/z 403 (M+H)⁺

45 Ejemplo 138

(S)-4-(Ciclopropilmetoxi)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

50 2,6-Dicloro-4-(ciclopropilmetoxi)piridina

Se procedió a disolver 109 mg de ciclopropilcarbinol en 2 ml de dimetilformamida y, a esta solución, se le añadieron 60 mg de hidruro sódico al 60%, mediante enfriamiento con hielo-agua y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron 400 mg de 2,4,6-tricloropiridina y, ésta, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución de reacción, se aditivó con agua, y ésta se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó con salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 133 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite incoloro.

Etapa 2.

(S)-6-Cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-N-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina

65 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 130 mg de 2,6-dicloro-4-(ciclopropilmetoxi)piridina, 92 mg de (S)-(-)-1-

(4-fluorofenil)etilamina, 36 mg 2-(di-tert.-butilfosfino)bifenilo, 144 mg de tert.-butóxido sódico y 14 mg de acetato de paladio, a 2 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción solución, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 122 mg del compuesto pretendido como objetivo como un aceite incoloro.

Etapa 3.

(S)-4-(Ciclopropilmetoxi)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 112 mg de (S)-6-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-N-[1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina, 43 mg de 2-aminopirazina, 67 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 51 mg de tert.-butóxido sódico y 36 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 2 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. A continuación, la solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 103 mg del compuesto pretendido como objetivo como una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 380 (M+H)⁺

Ejemplo 139

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N²-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

(S)-6-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-N-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

Se procedió a disolver 92 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina en 1,5 ml de tetrahidrofurano y, a continuación, a la solución resultante, se le añadieron 17 mg de hidruro sódico al 60% y, la mezcla, se agitó, a la temperatura de ambiente, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. A continuación, se añadieron, a esta mezcla, 26 µl de yoduro de metilo y, la solución de reacción, se sometió a irradiación mediante microondas, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. A la solución de reacción, se le añadieron 8 mg de 60% hidruro sódico y 26 µl de yoduro de metilo y, esta solución de reacción, se agitó, a una temperatura de 130°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y, adicionalmente, además, se añadieron 17 mg de hidruro sódico 60% y 26 µl de yoduro de metilo y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 130°C, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. A la solución de reacción, se le añadió agua, y ésta se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se sometió a extracción, con acetato de etilo. Subsiguientemente, la capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 62 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 2.

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N²-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 60 mg de ((S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-N-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina, 18 mg de 2-aminopirazina, 16 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 24 mg de tert.-butóxido sódico y 9 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 2 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 60 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N²-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, como un aceite de color amarillo pálido. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 29 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido

MS (ESI) m/z 404 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₂H₂₂FN₇ HCl+2,2H₂O)

Valor calculado (%) C: 55,10, H: 5,76, N: 20,45

Valor encontrado (%) C: 55,27, H: 5,44, N: 20,09

Ejemplo 140

(S)-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}metanol

Se procedió a disolver 100 mg de (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinato de metilo, en 1 ml de tetrahidrofurano y, a continuación, se añadieron, en pequeñas porciones, 20 mg de hidruro de litio-aluminio y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La solución de reacción, se diluyó con tetrahidrofurano y, a continuación, ésta se enfrió a una temperatura de 0°C y, y se añadieron 25 µl de agua, 25 µl de una solución acuosa 2N de hidróxido sódico, y se añadieron 75 µl adicionales de agua y, la mezcla de reacción, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 60 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 340 (M+H)⁺

Ejemplo 141

Ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) isonicotínico

Se procedió a añadir, a 500 mg de (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinato de metilo (Ejemplo 134), 5 ml de metanol y, subsiguientemente, se añadieron 2,7 ml de una solución acuosa 2N de hidróxido sódico y, mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 6 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y agua y, ésta, se sometió a extracción, y, a continuación, a la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico 2N. El precipitado sólido, se filtró y se secó, bajo la acción de presión reducida, para obtener 160 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 354 (M+H)⁺

Ejemplo 142

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(2-metoxietoxi)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(2-metoxietoxi)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización de 2-metoxietanol, en lugar de etilenglicol. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 384 (M+H)⁺

Ejemplo 143

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) pirimidin-4-carbonitrilo

Se procedió a añadir, a una mezcla de 500 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 9), 197 mg de cianuro de zinc, 66 mg de 2- diciohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 6 6m g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, una solución de una mezcla de dimetilformamida y agua (99/1) y, la solución, se hizo burbujear, mediante gas argón durante un transcurso de tiempo de tres minutos y, ésta, se sometió a irradiación de microondas, a una temperatura de 150°C, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 323 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 336 (M+H)⁺

Ejemplo 144

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) isonicotinonitrilo

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 143, mediante la utilización de la (S)-4-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il) piridin-2,6-diamina en lugar de la (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 9).

MS (ESI) m/z 335 (M+H)⁺

Ejemplo 145

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) isonicotinamida

Se procedió a añadir, a 500 mg del ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotínico (Ejemplo 141), 15 ml de una solución 7 N de amoníaco/metanol y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 3 días, en un tubo sellado. El disolvente de la solución de reacción, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 310 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 353 (M+H)⁺

Ejemplo 146

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

Se procedió a disolver 150 mg de (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-carbonitrilo (Ejemplo 143), en 5 ml de etanol anhidro, y se añadieron 156 mg de clorhidrato de hidroxiamina y 309 µl de trietilamina y, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución de reacción, se diluyó con agua y, la mezcla, se sometió a extracción con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 140 mg de un sólido amorfo, de color marrón. A la solución de reacción, se le añadieron 5 ml de ortoformiato de trietilo y 7 mg de ácido p-toluenosulfónico y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La solución de reacción, se vertió en una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y, la mezcla, se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, sobre gel de sílice, para obtener 141 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 67 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

MS (ESI) m/z 379 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₈H₁₅FN₈O HCl)

Valor calculado (%) C: 52,12, H: 3,89, N: 27,01

Valor encontrado (%) C: 52,33, H: 3,97, N: 26,90

Ejemplo 147

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 146, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización del (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinonitrilo, en lugar del (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-carbonitrilo. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 378 (M+H)⁺

Ejemplo 148

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo

Etapas 1.

(S)-6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]nicotinato de metilo

Se procedió a disolver 5,0 g de 2,6-dicloronicotinato de metilo, en 50 ml de dimetilformamida y, a esta solución, se le añadieron 4,39 g de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 6,27 g de diisopropiletilamina y 150 mg de 4-dimetilaminopiridina y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. La solución de reacción, se enfrió y, a continuación, ésta se diluyó con acetato de etilo y se secó sucesivamente, con agua y salmuera y, la capa orgánica, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 2,83 g del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

Etapas 2.

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) nicotinato de metilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 2,83 g de (S)-6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]nicotinato de metilo,

870 mg de 2-aminopirazina, 1,06 g de 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 4,09 g de trifosfato sódico y 475 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 15 ml de 1, 4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se secó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 3,14 g del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color naranja.
MS (ESI) m/z 368 (M+H)⁺

10 Ejemplo 149

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N,N-dimetil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

15 Se procedió a disolver 70 mg de ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotínico (Ejemplo 141), en 0,5 ml de dimetilformamida, y a esta solución, se le añadieron 81 mg de clorhidrato de dimetilamina, 37 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 32 mg de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 0,18 ml de diisopropiletilamina y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó mediante destilación y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 45 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.
MS (ESI) m/z 381 (M+H)⁺

25 Ejemplo 150

(S)-N-[2-(Dimetilamino)etil]-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

30 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 149, mediante la utilización de la N,N-dimetiletildiamina en lugar del clorhidrato de dimetilamina.
MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺

Ejemplo 151

35 (S)-N-tert.-butil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 149, mediante la utilización de la tert.-butilamina en lugar del clorhidrato de dimetilamina.
MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

Ejemplo 152

(S)-N-Etil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamidailamino)isonicotinamida

45 A una solución en dimetilformamida de 450 mg de ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)-isonicotínico (Ejemplo 141) y 2,2 ml de diisopropilamina, se le añadieron 1,32 g de hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidino fosfonio y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. A esta mezcla, se le añadieron 520 mg de clorhidrato de etilamina y, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 días. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se separó mediante destilación y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 390 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.
MS (ESI) m/z 381 (M+H)⁺

Ejemplo 153

(S)-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}[4-(metanosulfonil)piperazin-1-il]metanona

60 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la 1-metanosulfonilpiperazina en lugar del clorhidrato de dimetilamina.
MS (ESI) m/z 500 (M+H)⁺

65 Ejemplo 154

(S)-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}(pirrolidin-1-il)metanona

5 Como subproducto del Ejemplo 153, se obtuvo la (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}(pirrolidin-1-il)metanona, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.
MS (ESI) m/z 407 (M+H)⁺

Ejemplo 155

10 (S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-isopropil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 149, mediante la utilización de la isopropilamina, en lugar del clorhidrato de dimetilamina.
15 MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺

Ejemplo 156

20 (S)-1-{2-[(S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-2-carboxamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de la (S)-azetidín-2-carboxamida (sintetizada en concordancia con el procedimiento descrito en Chem. Phram. Bull., 1998, 787-796) en lugar de la piperazin-2-ona, y mediante la utilización del 1,4-dioxano, como disolvente de la reacción, en la Etapa 2.
25 MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

Ejemplo 157

30 Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(tetra hidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 138, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización del tetrahidro-2H-piran-4-ol, en lugar del ciclopropilcarbinol. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de tonalidad amarillo pálido.
35 MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺

Ejemplo 158

40 (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización de la 3-azetidincarboxamida, en lugar de la piperazin-2-ona y, mediante la utilización de 1,4-dioxano, como disolvente de la reacción, en la Etapa 2.
45 MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

Ejemplo 159

50 (S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-(2-hidroxietil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón-rojo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 149, mediante la utilización de la 2-hidroxietilamina, en lugar del clorhidrato de dimetilamina.
55 MS (ESI) m/z 397 (M+H)⁺

Ejemplo 160

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-metil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

60 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 149, mediante la utilización del clorhidrato de metilamina, en lugar del clorhidrato de dimetilamina.
MS (ESI) m/z 367 (M+H)⁺

65 Ejemplo 161

(S)-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}(morfolino)metanona

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 149, mediante la utilización de la morfolina, en lugar del clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺

Ejemplo 162

Clorhidrato de (S)-N-bencil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, se obtuvo la (S)-N-bencil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida, mediante la utilización de la bencilamina, en lugar del clorhidrato de etilamina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

MS (ESI), m/z 443 (M+H)⁺

Ejemplo 163

(S)-N-Ciclopropil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 149, mediante la utilización de la ciclopropilamina en lugar del clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z 393 (M+H)⁺

Ejemplo 164

Clorhidrato de (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}(4-metilpiperazin-1-il)metanona

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, se obtuvo la (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}(4-metilpiperazin-1-il)metanona, mediante la utilización de la 1-metilpiperazina en lugar del clorhidrato de etilamina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺

Ejemplo 165

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-(2-metoxietil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color amarillo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la metoxietilamina, en lugar del clorhidrato de etilamina.

MS (ESI) m/z 411 (M+H)⁺

Ejemplo 166

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-propil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad rosada, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la 1-propilamina, en lugar del clorhidrato de etilamina.

MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺

Ejemplo 167

(S)-N-Ciclopropilmetil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la ciclopropilmetilamina, en lugar del clorhidrato de etilamina.

MS (ESI) m/z 407 (M+H)⁺

Ejemplo 168

(S)-N-Ciclobutil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

5 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad marrón-rojo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la ciclobutilamina, en lugar del clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z 407 (M+H)⁺

Ejemplo 169

10

(S)-N-Butil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

15 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color amarillo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la n-butilamina en lugar del clorhidrato de etilamina.

MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

Ejemplo 170

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-isobutil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

20

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la isobutilamina, en lugar del clorhidrato de etilamina.

MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

25

Ejemplo 171

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)isonicotinamida

30 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la 2,2,2-trifluoroetilamina, en lugar del clorhidrato de etilamina.

MS (ESI) m/z 435 (M+H)⁺

35

Ejemplo 172

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-(3-hidroxipropil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

40 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color amarillo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la 3-hidroxipropilamina, en lugar del clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z 411 (M+H)⁺

45

Ejemplo 173

(S)-N-(2-Etoxietyl)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida

50 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color amarillo, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 152, mediante la utilización de la 2-etoxietilamina, en lugar del clorhidrato de etilamina.

MS (ESI) m/z 425 (M+H)⁺

Ejemplo 174

55 (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-metilazetidín-3-carboxamida

Etapa 1.

1-Benzhidril-N-metilazetidín-3-carboxamida

60

65 Se procedió a disolver 400 mg del ácido 1-benzhidrilazetidín-3-carboxílico (sintetizado en concordancia con el procedimiento descrito en la patente internacional WO2005/49602), en 4 ml de dimetilformamida y, a la solución resultante, se le añadieron 683 mg de trietilamina, 122 mg de clorhidrato de metilamina, 304 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 431 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato

magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 158 mg del compuesto pretendido como objetivo.

5 Etapa 2.

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-metilazetidín-3-carboxamida

Se procedió a disolver 150 mg de 1-benzhidril-N-metilazetidín-3-carboxamida en 6 ml de metanol y, a esta solución, se le añadieron 535 µl de una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y 150 mg de hidróxido de paladio al 20% y, la mezcla, se sometió a hidrogenación, bajo una presión de 4 atmósferas, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El hidróxido de paladio, se separó mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para obtener 150 mg de un aceite de color amarillo pálido. Se procedió a disolver 81 mg del compuesto obtenido, en 5 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, a la solución resultante, se le añadieron, de una forma sucesiva, 81 mg de trietilamina, 184 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, 51 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 103 mg de tert.-butóxido sódico y 55 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 3,5 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y, ésta se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 24 mg de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-metilazetidín-3-carboxamida, como una materia en polvo de color amarillo.

MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺

25

Ejemplo 175

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(metoximetil)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a disolver 20 mg de (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}metanol (Ejemplo 140) en cloruro de metileno y, esta solución, se le añadieron 59 mg de tetrabromuro de carbono y 47 mg de trifenilfosfina, mediante un enfriamiento con hielo y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Subsiguientemente, se añadieron, a ésta, 90 µl de una solución 9,8 M de metóxido sódico/metanol y, la mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y ésta se secó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 7 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

MS (ESI) m/z 354 (M+H)⁺

40

Ejemplo 176

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N,N-dimetilazetidín-3-carboxamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de del clorhidrato de dimetilamina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺

50 Ejemplo 177

(S)-N-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanosulfonamida

Se procedió a disolver 100 mg de 1-(tert.-butoxicarbonil)-3-aminoazetidina en 5 ml de cloruro de metileno y, a esta solución, se le añadieron 225 mg de diisopropiletilamina. Subsiguientemente, se añadieron 100 mg de cloruro de metanosulfonilo, mediante enfriamiento con hielo y, la mezcla, se dejó que se calentara a la temperatura ambiente y, ésta, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 199 mg de un aceite incoloro. El aceite obtenido, se disolvió en 2,5 ml de cloruro de metileno y, a esta solución, se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener un aceite de color amarillo. El aceite obtenido, se disolvió en 6 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, a esta solución, se le añadieron, de una forma sucesiva, 200 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina, 55 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 111 mg de tert.-butóxido sódico, 294 mg de trietilamina y 60 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio y, la mezcla, se agitó, a una

65

temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 12 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 459 (M+H)⁺

Ejemplo 178

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carbonitrilo

Se procedió a disolver 216 mg de 1-(tert.-butoxicarbonil)-3-cianoazetidina en 2,5 ml de cloruro de metileno y, a esta solución, se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener un aceite de color marrón. El aceite obtenido, se disolvió en 4 ml de 1,4-dioxano desgasificado y se añadieron, de una forma sucesiva, 302 mg de trietilamina, 205 mg de (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il) pirimidin-2,4-diamina, 57 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 229 mg de tert.-butóxido sódico y 62 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio y, a continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 58 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 391 (M+H)⁺

Ejemplo 179

2-(4-Fluorofenil)-2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-2-ilamino]etanol

Etapa 1.

4-(4-Fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Se procedió a suspender 600 mg de 2-amino-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol y 80 mg de carbonato potásico en 914 mg de carbonato de dietilo y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 130°C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, y a continuación, ésta se agitó adicionalmente, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, al mismo tiempo que se eliminaba el etanol que se generaba. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. Subsiguientemente, la solución, se secó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 610 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 2.

3-[6-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]-4-(4-fluorofenil)oxazolidin-2-ona

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 379 mg de 2,6-dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina, 300 mg de 4-(4-fluorofenil)oxazolidin-2-ona, 192 mg de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno, 705 mg de trifosfato sódico y 172 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 10 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. Subsiguientemente, la solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de reducida presión y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 212 mg de del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

Etapa 3.

2-(4-Fluorofenil)-2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-2-ilamino]etanol

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 80 mg de 3-[6-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]-4-(4-fluorofenil)oxazolidin-2-ona, 20 mg de 2-aminopirazina, 20 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo, 41 mg de tert.-butóxido sódico y 22 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 2,5 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante

cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 34 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 406 (M+H)⁺

5 Ejemplo 180

(S)-N-Etil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida

10 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de clorhidrato de etilamina, en lugar de clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺

15 Ejemplo 181

(S)-N,N-Dietil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida

20 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la dietilamina en lugar del Clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 465 (M+H)⁺

Ejemplo 182

25 Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}etanona

Etapa 1.

(S)-1-{2-Cloro-6-[1-(4-fluorofenil)etilamino]piridin-4-il}etanona

30 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 535 mg de 1-(2,6-dicloropiridin-4-il)etanona (Etapas 1 y 2 del Ejemplo 29), 391 mg de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 262 mg de (6)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,28 g de carbonato de cesio y 63 mg de acetato de paladio, a 10 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 132 mg de del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

35 MS (ESI) m/z 293 (M+H)⁺

40 Etapa 2.

Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}etanona

45 Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 150 mg de (S)-1-{2-cloro-6-[1-(4-fluorofenil)etilamino]piridin-4-il}etanona, 51 mg de 2-aminopirazina, 49 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 59 mg de tert.-butóxido sódico y 23 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, a 6 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 77 mg de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}etanona. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

50 MS (ESI) m/z 352 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₁₉H₁₈FN₅O HCl+0,8H₂O)

Valor calculado (%) C: 56,73, H: 5,16, N: 17,41

Valor encontrado (%) C: 57,06, H: 5,20, N: 17,02

55 Ejemplo 183

Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidín-2,4-diamina

60 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidín-2,4-diamina, mediante la utilización del Clorhidrato de 3-metoxiazetidina, en lugar de la piperazín-2-ona. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de a color amarillo pálido.

65 MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₀H₂₂FN₇O HCl+0,3H₂O)

Valor calculado (%) C: 54,93, H: 5,44, N: 22,42
 Valor encontrado (%) C: 55,14, H: 5,44, N: 22,16

Ejemplo 184

5 Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-metilazetidín-3-ol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-metilazetidín-3-ol, mediante la utilización del Clorhidrato de 3-metilazetidín-3-ol, en lugar de de la piperazin-2-ona. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺

Ejemplo 185

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-metil-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida

Etapa 1.

20 Ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) nicotínico

Se procedió a disolver 1,0 g de (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinato de metilo, en 60 ml de metanol y, a esta solución, se le añadieron 20 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y, la solución de reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La solución de reacción, se destiló, bajo la acción de presión reducida, con objeto de eliminar el metanol. La capa acuosa obtenida, se lavó con dietiléter y, el pH de la mezcla, se ajustó a un valor de 3, mediante ácido clorhídrico al 10%. El precipitado sólido, se filtró y, a continuación, éste secó con agua. El sólido obtenido, se secó, bajo la acción de presión reducida, para obtener 880 mg del compuesto pretendido como objetivo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

Etapa 2.

(S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N-metil-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida

35 Se procedió a disolver 80 mg de ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotínico, en 1 ml de tetrahidrofurano y, a la solución obtenida, se le añadieron 86 mg de una sal de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y 59 mg de trietilamina. La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación a esta mezcla, se le añadieron 119 µl de una solución 2M de metilamina/tetrahidrofurano y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 45 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 367 (M+H)⁺

Ejemplo 186

45 (S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-N,N-dimetil-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 185, mediante la utilización del clorhidrato de dimetilamina, en lugar de la solución 2M de metilamina/tetrahidrofurano.

MS (ESI) m/z 381 (M+H)⁺

Ejemplo 187

55 (S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) nicotinamida

Se procedió a añadir 2 ml de cloruro de oxalilo a 82 mg del ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) nicotínico (Etapa 1 del Ejemplo 185) y, la mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución de reacción, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, al residuo obtenido, se le añadieron 5 ml de una solución concentrada de amoníaco y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución de reacción, se enfrió al aire, a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó con agua y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 13 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 353 (M+H)⁺

Ejemplo 188

Diclorhidrato de (S)-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-3-il}(morfolino)metanona

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 185 se obtuvo la (S)-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-3-il}(morfolino)metanona, mediante la utilización de morfolina, en lugar de una solución 2M de metilamina/tetrahidrofurano. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₂H₂₃FN₆O₂ 2HCl)

Valor calculado (%) C: 53,34, H: 5,09, N: 16,96

Valor encontrado (%) C: 53,18, H: 4,86, N: 16,99

Ejemplo 189

(S)-N-(Ciclopropilmetil)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 185, mediante la utilización de la ciclopropilmetilamina, en lugar de una solución 2M de metilamina/tetrahidrofurano.

MS (ESI) m/z 407 (M+H)⁺

Ejemplo 190

(S)-N-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)etanosulfonamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color naranja pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 177, mediante la utilización del cloruro de etanosulfonilo en lugar del cloruro de metanosulfonilo.

MS (ESI) m/z 473 (M+H)⁺

Ejemplo 191

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-isopropilazetidín-3-carboxamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la isopropilamina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 451 (M+H)⁺

Ejemplo 192

Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol, mediante la utilización del clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidín-3-ol (sintetizado en concordancia con el procedimiento descrito en la patente estadounidense US2007/275930), en lugar de la piperazin-2-ona. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 450 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₀H₁₉F₄N₇O HCl+H₂O)

Valor calculado (%) C: 47,67, H: 4,40, N: 19,46

Valor encontrado (%) C: 48,05, H: 4,11, N: 19,23

Ejemplo 193

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il}(pirrolidin-1-il)metanona

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la pirrolidina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 463 (M+H)⁺

Ejemplo 194

(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-(2-metoxietil)azetidín-3-carboxamida

5 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la 2-metoxietilamina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 467 (M+H)⁺

Ejemplo 195

10 (S)-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)(piperidín-1-il)metanona

15 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la piperidina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 477 (M+H)⁺

Ejemplo 196

20 (S)-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)(morfolino)metanona

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la morfolina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 479 (M+H)⁺

25 Ejemplo 197

(S)-N-(Ciclopropil)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida

30 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la ciclopropilamina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 449 (M+H)⁺

Ejemplo 198

35 (S)-N-(Ciclopropilmetil)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida

40 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la ciclopropilmetilamina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

MS (ESI) m/z 463 (M+H)⁺

Ejemplo 199

45 (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxietil)azetidín-3-carboxamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 174, mediante la utilización de la 2-hidroxi etilamina, en lugar del clorhidrato de metilamina.

50 MS (ESI) m/z 453 (M+H)⁺

Ejemplo 200

55 Clorhidrato de (S)-3-Ciclopropil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-ol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el (S)-3-ciclopropil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-ol, mediante la utilización del clorhidrato de 3-ciclopropilazetidín-3-ol (sintetizado en concordancia con el procedimiento descrito en la patente estadounidense US2007/275930), en lugar de la piperazin-2-ona. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₂H₂₄FN₇O HCl+0,5H₂O)

Valor calculado (%) C: 56,59, H: 5,61, N: 21,00

65 Valor encontrado (%) C: 56,35, H: 5,24, N: 20,97

Ejemplo 201

Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-isopropilazetidín-3-ol

5 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se obtuvo el (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-isopropilazetidín-3-ol, mediante la utilización del clorhidrato de 3-isopropilazetidín-3-ol (sintetizado en concordancia con el procedimiento descrito en la patente estadounidense US2007/275930) en lugar de la piperazin-2-ona. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

10 MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺

Valor según el análisis elemental (como C₂₂H₂₆FN₇O HCl+0,4H₂O)

Valor calculado (%) C: 56,56, H: 6,00, N: 20,99

Valor encontrado (%) C: 56,81, H: 5,82, N: 20,94

15

Ejemplo 202

Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}azetidín-3-ol

20 Se procedió a añadir 100 mg de clorhidrato de 3-hidroxiacetidina en 2 ml de metanol y, esta mezcla, se le añadieron 43 mg de tert.-butóxido sódico y, el disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. A continuación, se añadieron 4 ml de 1,4-dioxano desgasificado al residuo obtenido y, subsiguientemente, se procedió a añadir, a esta mezcla, de una forma sucesiva, 105 mg de (S)-4-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il) piridin-2,6-diamina (Ejemplo de Referencia 2), 57 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 96 mg de tert.-butóxido sódico y 32 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna de gel de sílice, para obtener 78 mg de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}azetidín-3-ol. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener 60 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una matn polvo de color marrón.

25 MS (ESI) m/z 381 (M+H)⁺

30

Ejemplo 203

Clorhidrato de (S)-3-ciclopropil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}azetidín-3-ol

40 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 202, se obtuvo el (S)-3-ciclopropil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}azetidín-3-ol, mediante la utilización del clorhidrato de 3-ciclopropilazetidín-3-ol, en lugar del clorhidrato de 3-hidroxiacetidina. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

45 MS (ESI) m/z 421 (M+H)⁺

Ejemplo 204

Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-isopropilazetidín-3-ol

50 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 202, se obtuvo el (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-isopropilazetidín-3-ol, mediante la utilización del clorhidrato de 3-isopropilazetidín-3-ol, en lugar del clorhidrato de 3-hidroxiacetidina y mediante la utilización de tolueno, en lugar de 1,4-dioxano, como disolvente. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

55 MS (ESI) m/z 423 (M+H)⁺

Ejemplo 205

Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-metilazetidín-3-ol

60 Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 202, se obtuvo el (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-metilazetidín-3-ol, mediante la utilización del clorhidrato de 3-metilazetidín-3-ol, en lugar del clorhidrato de 3-hidroxiacetidina, y mediante la utilización de tolueno, en lugar de 1,4-dioxano, como disolvente. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

65

MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺

Ejemplo 206

5 Clorhidrato de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 202, se obtuvo el (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol, mediante la utilización del clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidín-3-ol, en lugar del clorhidrato de 3-hidroxiazetidina, y mediante la utilización de tolueno, en lugar de 1,4-dioxano, como disolvente. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.
MS (ESI) m/z 449 (M+H)⁺

Ejemplo 207

15 Clorhidrato de (S)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 202, se obtuvo la (S)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización del clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina, en lugar del 3-clorhidrato de hidroxiazetidina, y mediante la utilización de tolueno, en lugar de 1,4-dioxano, como disolvente. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.
MS (ESI) m/z 401 (M+H)⁺

25 Ejemplo 208

(S)-N-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}acetamida

Etapa 1.

30 2,6-Dicloropiridin-4-il-carbamato de tert.-butilo

Se procedió a disolver 1,0 g de ácido 2, 6-dicloroisonicotínico, en 20 ml de tert.-butil-alcohol y, a esta solución, se le añadieron 0,87 ml de trietilamina y 1,2 ml de difenilfosforilazida y, la mezcla, se calentó a reflujo, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente de la mezcla de reacción, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 969 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color blanco.

Etapa 2.

40 (S)-2-Cloro-6-[1-(4-fluorofenil)etilamino]piridin-4-il-carbamato de tert.-butilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 390 mg 2,6-dicloropiridin-4-il-carbamato de tert.-butilo, 220 µl de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 243 mg de bis[2-(difenilfosfino)fenil]etil-éter, 199 mg de tert.-butóxido sódico y 67 mg de acetato de paladio, a 10 ml de 1,4-dioxano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 10 horas, bajo atmósfera de argón. Subsiguientemente, se añadieron 118 µl de ácido acético a la solución de reacción y, a continuación, la mezcla, se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción, se filtró mediante Celite, para retirar los precipitados y, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 210 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido amorfo, de color blanco.

Etapa 3.

55 (S)-2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il-carbamato de tert.-butilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 195 mg (S)-2-cloro-6-[1-(4-fluorofenil)etilamino]piridin-4-il-carbamato de tert.-butilo, 61 mg de 2-aminopirazina, 152 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 71 mg de tert.-butóxido sódico y 73 mg de tris(dibencilidenacetona)(cloroformo)dipaladio, a 10 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante el transcurso de toda la noche, bajo atmósfera de argón. Subsiguientemente, a la solución de reacción, se le añadieron 43 µl de ácido acético se añadió y, a continuación, la mezcla, se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se filtró, mediante Celite, para retirar los precipitados y, el filtrado, se concentró bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 203 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido amorfo, de color amarillo pálido.

Etapa 4.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,4,6-triamina

5 Se procedió a disolver 210 mg de (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il-carbamato de tert.-butilo, en 3 ml de cloruro de metileno y, a continuación, a esta solución, se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La solución de reacción, se vertió en una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico, enfriada con hielo y, la mezcla, se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 151 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido amorfo, de color amarillo pálido.

Etapa 5.

15 (S)-N-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}acetamida

Se procedió a disolver 50 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,4,6-triamina en 1 ml de cloruro de metileno y, a la solución resultante, se le añadieron 43 µl de trietilamina, 22 µl de anhídrido acético y 1 mg de 4-dimetilaminopiridina y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la solución de reacción, se diluyó con agua. La solución se sometió a extracción, con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 32 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

25 MS (ESI) m/z 367 (M+H)⁺

Ejemplo 209

30 Clorhidrato de (S)-N-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}metanosulfonamida

Mediante el mismo procedimiento en la Etapa 5 del Ejemplo 208, se obtuvo la (S)-N-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}metanosulfonamida, mediante la utilización del anhídrido metanosulfónico, en lugar del anhídrido acético. El compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo.

35 MS (ESI) m/z 403 (M+H)⁺

Ejemplo 210

40 (S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}urea

Se procedió a disolver 50 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,4,6-triamina, en 2 ml de cloruro de metileno y, a la solución resultante, se le añadieron 49 mg de N,N'-carbonildiimidazol y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada de amoníaco en metanol y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente de la solución de reacción, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 23 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color amarillo pálido.

45 MS (ESI) m/z 368 (M+H)⁺

50 Ejemplo 211

Clorhidrato de (S)-4-(3-ciclopropil-3-metoxiazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

55 1-Benzhidril-3-ciclopropilazetidín-3-ol

Se procedió a añadir 300 mg de 1-benzhidrilazetidín-3-ona disuelta en 3,8 ml de tetrahidrofurano, a 2 ml de una solución 1M de bromuro de ciclopropilmagnesio/tetrahidrofurano, mediante enfriamiento con hielo-agua, y se dejó que la mezcla se calentara, a la temperatura ambiente, y se procedió a agitar, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La solución de reacción, se vertió en una solución acuosa, saturada, de carbonato sódico y, la mezcla, se sometió a extracción, con dietil-éter, y ésta, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se destiló, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 334 mg del compuesto pretendido como objetivo.

65 Etapa 2.

1-Benzhidril-3-ciclopropil-3-metoxiazetidina

Se procedió a disolver 334 mg de 1-benzhidril-3-ciclopropilazetidina-3-ol en dimetilformamida y, a la solución resultante, se le añadieron 72 mg de hidruro sódico se añadió al 60% y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, a esta mezcla, se le añadieron 112 µl de yoduro de metilo, la mezcla, se agitó adicionalmente, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua y, la mezcla, se sometió a extracción, con dietil-éter y, ésta, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 280 mg del compuesto pretendido como objetivo.

Etapa 3.

15 Clorhidrato de (S)-4-(3-ciclopropil-3-metoxiazetidina-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a disolver 275 mg de 1-benzhidril-3-ciclopropil-3-metoxiazetidina en 15 ml de metanol y, a la solución resultante, se le añadieron 0,70 ml de ácido clorhídrico 2N y 150 mg de hidróxido de paladio al 20% y, la mezcla, se agitó, a la temperatura de ambiente, durante el transcurso de toda la noche, bajo una presión de hidrógeno de 3,5 kg/cm². La mezcla de reacción se filtró, para retirar los precipitados y, a continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, para obtener 146 mg de una materia en polvo de color blanco. Se procedió a disolver 62 mg del compuesto obtenido, en 2 ml de metanol y, a esta solución, se le añadieron 41 mg de tert.-butóxido sódico y, el disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida. Al residuo, se le añadieron 4 ml de tolueno desgasificado y, a continuación, se añadieron, de una forma sucesiva, 100 mg de (S)-4-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina (Ejemplo de Referencia 2), 55 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo, 41 mg de tert.-butóxido sódico y 27 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, de una forma sucesiva, con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 47 mg de (S)-4-(3-ciclopropil-3-metoxiazetidina-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

35 MS (ESI) m/z 435 (M+H)⁺

Ejemplo 212

40 (Clorhidrato de S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(3-isopropil-3-metoxiazetidina-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 211, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(3-isopropil-3-metoxiazetidina-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización de una solución 0,79 M de bromuro de isopropilmagnesio/tetrahidrofurano, en lugar de una solución 1M de bromuro de ciclopropilmagnesio / tetrahidrofurano. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

45 MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺

Ejemplo 213

50 Clorhidrato de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(3-metoxi-3-metilazetidina-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 211, se obtuvo la (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(3-metoxi-3-metilazetidina-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, mediante la utilización de una solución 3M de bromuro de metilmagnesio/tetrahidrofurano, en lugar de una solución 1M de bromuro de ciclopropilmagnesio/tetrahidrofurano. Adicionalmente, además, el compuesto obtenido, se sometió a hidroclicación, mediante la utilización de un procedimiento convencional, para obtener el compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

60 MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

Ejemplo 214

65 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 250 mg de 2-amino-5-bromopirazina, 0,40 ml de trimetilboroxina, 794

mg de carbonato potásico y 166 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a 4 ml de dimetilformamida desgasificada y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 110°C, bajo atmósfera de argón, durante el transcurso de toda la noche. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 100 mg de un aceite de color amarillo pálido. El residuo obtenido, se disolvió en 6 ml de tolueno desgasificado, y se añadieron, de una forma sucesiva, 100 mg de (S)-6 -cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina, 29 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 41 mg de tert.-butóxido sódico y 14 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y, mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 90 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

MS (ESI) m/z 404 (M+H)⁺

15 Ejemplo 215

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

20

4-(2,6-Dicloropiridin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carbamato de tert.-butilo

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 874 mg de 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)piridina, 1,06 g de 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carbamato de tert.-butilo, 1,33 g de carbonato potásico y 26 mg de un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano, a 16 ml de dimetilformamida desgasificada y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 631 mg del compuesto pretendido como objetivo.

30

Etapa 2.

35

2,6-Dicloro-4-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]piridina

Se procedió a disolver 327 mg de 4-(2,6-dicloropiridin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carbamato de tert.-butilo, en 4 ml de cloruro de metileno y, a esta solución, se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución de reacción, se vertió en una solución acuosa 2N de hidróxido sódico y, la mezcla, se sometió a extracción, con acetato de etilo. La capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 221 mg de un sólido de color marrón. El sólido obtenido, se disolvió en 10 ml de cloruro de metileno y, a esta solución, se le añadieron 270 µl de trietilamina, 251 mg de metanosulfónico anhídrido y 1 mg de 4-dimetilaminopiridina y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y, a continuación, la mezcla, se sometió a extracción, con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 236 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido.

50

Etapa 3.

(S)-6-Cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]piridin-2-amina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 225 mg de 2,6-dicloro-4-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]piridina, 104 µl de (S)-(-)-1-(4-fluorofenil)etilamina, 68 mg de (6)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 359 mg de carbonato de cesio y 17 mg de acetato de paladio, a 5 ml de tetrahidrofurano desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 10 horas, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se filtró, para retirar los precipitados y, a continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna, de gel de sílice, para obtener 118 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.

60

Etapa 4.

65

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 115 mg de (S)-6-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]piridin-2-amina, 40 mg de 2-aminopirazina, 53 mg de 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triiopropilbifenilo, 40 mg de tert.-butóxido sódico y 26 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, a 5 ml de tolueno desgasificado y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 100°C, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, bajo atmósfera de argón. A continuación, la solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 89 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de tonalidad marrón pálido.

Etapa 5.

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-[1-(metanosulfonyl)piperidin-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Se procedió a disolver 88 mg de (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, en 5 ml de metanol, y a esta solución, se le añadieron 599 mg de formiato amónico y 18 mg de hidróxido de paladio sobre carbono, al 20% y, la mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A la solución de reacción, se le añadieron 599 mg de formiato amónico y 18 mg de hidróxido de paladio sobre carbono, al 20 y, a continuación, la solución de reacción, se calentó adicionalmente, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. La solución de reacción, se filtró, para retirar los precipitados y, a continuación, el filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida. A continuación, el residuo obtenido, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 34 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de tonalidad amarillo pálido.
MS (ESI) m/z 471 (M+H)⁺

Ejemplo 216

(S)-N-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}propionamida

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color amarillo, mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 5 del Ejemplo 208, mediante la utilización del anhídrido propiónico, en lugar del anhídrido acético.
MS (ESI) m/z 381 (M+H)⁺

Ejemplo 217

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, mediante la utilización del 2-bromoetilmetil-éter en lugar del 2-bromopropano.
MS (ESI) m/z 434 (M+H)⁺

Ejemplo 218

(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina

Etapa 1.

1-Ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol

Se procedió a añadir 100 mg de pirazol, 253 mg de ácido ciclopropilborónico y 312 mg de carbonato sódico, a 2,5 ml de 1,2-dicloroetano y, a continuación, se añadieron, mediante procedimiento de goteo 5 ml de una suspensión de 1,2-dicloroetano, que incluía 267 mg de acetato de cobre y 230 mg de 2, 2-bipiridina, se añadió mediante procedimiento de goteo y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 70°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 148 mg de un aceite de tonalidad amarilla. El aceite obtenido, se disolvió en 3 ml de acetonitrilo y, a esta solución, se le añadieron 209 mg de yodo y 451 mg de nitrato de amonio y cerio (IV), bajo un enfriamiento de hielo-agua y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. A continuación, a esta mezcla, se le añadieron 6 ml de una solución acuosa al 5% de hidrógenosulfito sódico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución,

se lavó, sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 167 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un aceite de color amarillo pálido.

5
Etapa 2.
(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina
10 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de tonalidad amarillo pálido, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, mediante la utilización del 1-ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol, en lugar del 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol.
MS (ESI) m/z 416 (M+H)⁺

15 Ejemplo 219
(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina
El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 37, mediante la utilización del bromometilmetil-éter en lugar del 2-bromopropano.
20 MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺

Ejemplo 220
25 (S)-6-[3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidín-2,4-diamina
Etapa 1.
(S)-1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidín-4-il}azetidín-3-ona
30 Se procedió a disolver 156 mg de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidín-4-il}azetidín-3-ol (Ejemplo 72), en 1 ml de dimetilsulfóxido y, a esta solución, se le añadieron 571 µl de trietilamina, y, la mezcla resultante, se enfrió, a una temperatura de 15°C. A continuación, a esta mezcla, se le añadieron 0,5 ml de una suspensión de dimetilsulfóxido, que incluía 388 mg de un complejo de piridina-trióxido de azufre y, la mezcla, se
35 agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. A la solución de reacción, se le añadió hielo y una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico y, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, ésta, se diluyó con acetato de etilo y, la capa orgánica, se lavó, sucesivamente, con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico y agua, y ésta se secó sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó, mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante
40 cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 50 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido amorfo de color marrón.
MS (ESI) m/z 380 (M+H)⁺

45 Etapa 2.
(S)-6-[3-(Dimetilamino)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidín-2,4-diamina
Se procedió a disolver 300 mg de (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidín-4-il}azetidín-3-ona, en 5 ml de 1,2-dicloroetano y, a esta solución, se le añadieron 12 ml de una solución 2M de dimetilamina / tetrahidrofurano y 290 µl de ácido acético y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, se añadieron, a esta mezcla, 340 mg de triacetoxiborohidruro sódico y, la
50 mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó, sucesivamente, con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico. El disolvente, se eliminó
55 mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 187 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.
MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺

60 Ejemplo 221
(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidín-2,4-diamina
El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 220, mediante la utilización de una solución 2 M de metilamina/tetrahidrofurano, en lugar de una solución 2 M de dimetilamina/tetrahidrofurano.
65

MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺

Ejemplo 222

5 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[3-(pirrolidin-1-il)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 220, mediante la utilización de la pirrolidina, en lugar de una solución 2M de dimetilamina/tetrahidrofurano.

10 MS (ESI) m/z 435 (M+H)⁺

Ejemplo 223

15 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(3-morfolinoazetidin-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 220, mediante la utilización de la morfolina, en lugar de una solución 2M de dimetilamina/tetrahidrofurano.

MS (ESI) m/z 451 (M+H)⁺

20

Ejemplo 224

(S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

25 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 220, mediante la utilización de la N-metilpiperazina, en lugar de una solución 2M de dimetilamina/tetrahidrofurano.

MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺

30 Ejemplo 225

(S)-(1-{1-[2-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]azetidin-3-il}piperidin-4-ol

35 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 220, mediante la utilización de la 4-hidroxipiperidina, en lugar de una solución 2M de dimetilamina/tetrahidrofurano.

MS (ESI) m/z 465 (M+H)⁺

40 Ejemplo 226

4-{2-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona

Etapa 1.

45 4-{6-Cloro-2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo un sólido amorfo, incoloro, mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, mediante la utilización del 1,1-dióxido de tiomorfolina, en lugar de la piperazin-2-ona.

MS (ESI) m/z 385 (M+H)⁺

50

Etapa 2.

4-{2-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona

55 El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1, mediante la utilización de la 4-{6-cloro-2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona, como material de partida, mediante la utilización de una mezcla de disolventes consistente en tolueno/1,4-dioxano, en lugar de tolueno, como disolvente de la reacción.

MS (ESI) m/z 444 (M+H)⁺

60

Ejemplo 227

(S)-1-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]azetidin-3-il}urea

65 Etapa 1.

(S)-1-(1-{6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}azetidín-3-il)urea

Se procedió a disolver 105 mg de 3-(carbamoilamino)azetidín-1-carboxilato de tert.-butilo, en 2 ml de cloruro de metileno y, a esta solución, se le añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético y, la mezcla en solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se disolvió en 3 ml de 1-butanol. A continuación, se procedió a añadir, a la mezcla, 108 mg de (S)-4,6-dicloro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina y 331 µl de N,N-diisopropiletilamina y, la mezcla resultante, se agitó, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La solución de reacción, se enfrió al aire, a la temperatura ambiente y, a continuación, ésta se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente, con agua y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida, para obtener 89 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo, de color blanco.

15 Etapa 2.

(S)-1-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)urea

Se procedió a añadir, de una forma sucesiva, 73 mg de (S)-1-(1-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}azetidín-3-il) urea, 25 mg de 2-aminopirazina, 38 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 29 mg de tert.-butóxido sódico y 18 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, a 3 ml de una mezcla de disolventes, desgasificada, a base de tolueno/1, 4-dioxano (1/1) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 90°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, bajo atmósfera de argón. La solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo. La solución, se lavó sucesivamente con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico y salmuera y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 31 mg del compuesto pretendido como objetivo, como una materia en polvo de color marrón.

MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺

30 Ejemplo 228

(S)-1-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanol

Etapa 1.

35

(S)-1-(1-{6-Cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo, de color blanco, mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 1, mediante la utilización del azetidín-3-il-metanol, en lugar de la piperazin-2-ona.

40

MS (ESI) m/z 323 (M+H)⁺

Etapa 2.

45 (S)-1-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanol

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1, mediante la utilización del (S)-1-(1-{6-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanol, como material de partida, mediante la utilización de 1,4-dioxano, en lugar de tolueno, como disolvente de la reacción.

50

MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺

Ejemplo 229

55 (S)-1-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metilcarbamato de tert.-butilo

El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como un sólido amorfo, de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, mediante la utilización del azetidín-3-ilmetilcarbamato de tert.-butilo, en lugar de la piperazin-2-ona.

60

MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺

Ejemplo 230

(S)-6-[3-(Aminometil)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina

65

Se procedió a disolver 80 mg de (S)-1-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-

- il)metilcarbamato de tert.-butilo, en 4 ml de diclorometano y, a la solución resultante, se le añadieron 0,8 ml de ácido trifluoroacético y, la mezcla en solución, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 63 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido amorfo de color marrón.
MS (ESI) m/z 395 (M+H)⁺
- 5 Ejemplo 231
- 10 (S)-N-[(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metil]etanosulfonamida
- Se procedió a disolver 23 mg de (S)-6-[3-(aminometil)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidín-2,4-diamina, en 2 ml de 1,2-dicloroetano y, a la solución resultante, se le añadieron 8,1 mg de cloruro de etanosulfonilo y 22 µl de N, N-diisopropiletilamina y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 15 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido amorfo de color marrón.
MS (ESI) m/z 487 (M+H)⁺
- 15 Ejemplo 232
- 20 (S)-N-[(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidín-4-il}azetidín-3-il)metil]acetamida
- Se procedió a disolver 23 mg de (S)-6-[3-(aminometil)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidín-2,4-diamina, en 2 ml de 1,2-dicloroetano y, a la solución resultante, se le añadieron 7 µl de anhídrido acético y 11 µl de piridina y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó mediante destilación, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, el residuo obtenido, se purificó, mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para obtener 20 mg del compuesto pretendido como objetivo, como un sólido amorfo de color marrón.
MS (ESI) m/z 437 (M+H)⁺
- 25 Ejemplo 233
- 30 (S)-N²-[1-(4-Fluorofenil)etil]-4-[3-morfolinoazetidín-1-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridín-2,6-diamina
- El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización del diclorhidrato de 4-(azetidín-3-il)morfolina, en lugar de la (S)-N-(pirrolidín-3-il)acetamida.
MS (ESI) m/z 450 (M+H)⁺
- 35 Ejemplo 234
- 40 (S)-1-(1-{2-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridín-4-il}azetidín-3-il)piperidín-4-ol
- El compuesto pretendido como objetivo, se obtuvo como una materia en polvo de color marrón, mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 38, mediante la utilización del diclorhidrato de 1-(3-azetidínil)-4-piperidínol, en lugar de la (S)-N-(pirrolidín-3-il)acetamida.
MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺
- 45 Las fórmulas del Ejemplo 1 al Ejemplo 234, se muestran en la Tabla 1 hasta la Tabla 12.
- 50

Tabla 1

Ejem..	Fórmula estructural	Ejem.	Fórmula estructural	Ejem.	Fórmula estructural
5 1		8		15	
10 2		9		16	
15 3		10		17	
20 4		11		18	
25 5		12		19	
30 6		13		20	
35 7		14		21	
40 8		9		10	
45 9		11		12	
50 10		13		14	

Tabla 2

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 22		29		36	
10 23		30		37	
15 24		31		38	
20 25		32		39	
25 26		33		40	
30 27		34		41	
35 28		35		42	

Tabla 3

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 43		50		57	
10 44		51		58	
15 45		52		59	
20 46		53		60	
25 47		54		61	
30 48		55		62	
35 49		56		63	
40 48		55		62	
45 49		56		63	
50 49		56		63	
55 49		56		63	

Tabla 4

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 64		71		78	
10 65		72		79	
15 66		73		80	
20 67		74		81	
25 68		75		82	
30 69		76		83	
35 70		77		84	
40 68		75		82	
45 69		76		83	
50 70		77		84	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabla 5

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 85		92		99	
10 86		93		100	
15 87		94		101	
20 88		95		102	
25 89		96		103	
30 90		97		104	
35 91		98		105	
40 92		93		94	
45 93		94		95	
50 94		95		96	
95 95		96		97	
96 96		97		98	
97 97		98		99	
98 98		99		100	
99 99		100		101	
100 100		101		102	
101 101		102		103	
102 102		103		104	
103 103		104		105	
104 104		105			
105 105					

Tabla 6

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 106		113		120	
107		114		121	
108		115		122	
109		116		123	
110		117		124	
111		118		125	
112		119		126	

55

Tabla 7

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 127		134		141	
10 128		135		142	
15 129		136		143	
20 130		137		144	
25 131		138		145	
30 132		139		146	
35 133		140		147	
40 134		141		142	
45 135		136		143	
50 136		137		144	
131		138		145	
132		139		146	
133		140		147	

Tabla 8

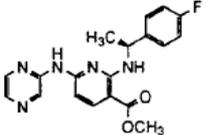
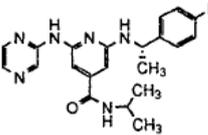
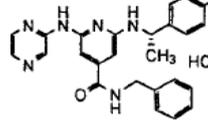
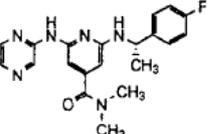
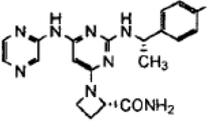
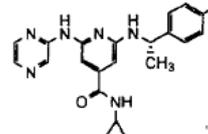
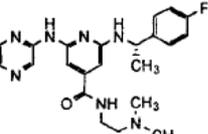
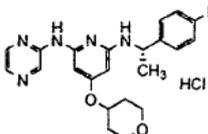
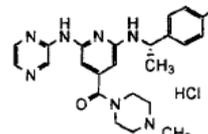
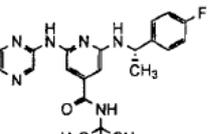
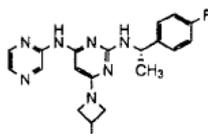
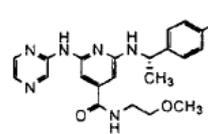
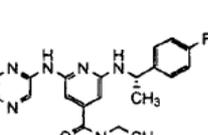
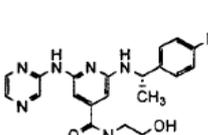
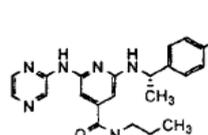
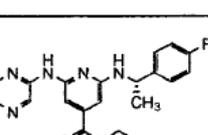
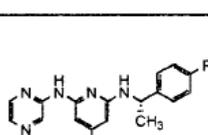
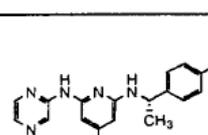
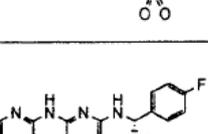
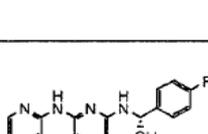
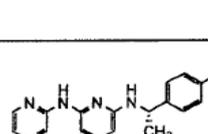
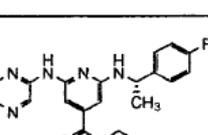
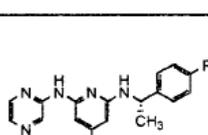
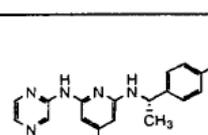
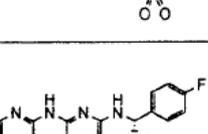
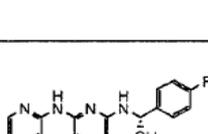
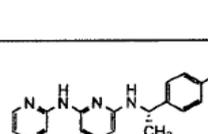
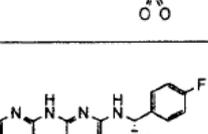
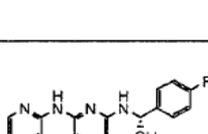
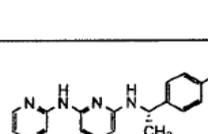
Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 148		155		162	
10 149		156		163	
15 150		157		164	
20 151		158		165	
25 152		159		166	
30 153		160		167	
35 154		161		168	
40 153		160		167	
45 154		161		168	
50 154		161		168	

Tabla 9

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
169		176		183	
170		177		184	
171		178		185	
172		179		186	
173		180		187	
174		181		188	
175		182		189	

55

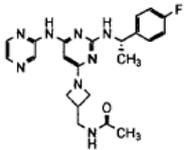
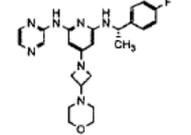
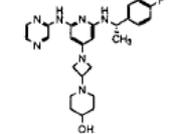
Tabla 10

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 190		197		204	
10 191		198		205	
15 192		199		206	
20 193		200		207	
25 194		201		208	
30 195		202		209	
35 196		203		210	

Tabla 11

Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural	Ejemplos	Fórmula estructural
5 211		218		225	
10 212		219		226	
15 213		220		227	
20 214		221		228	
25 215		222		229	
30 216		223		230	
35 217		224		231	
40 218		225		232	
45 219		226		233	
50 220		227		234	

Tabla 12

Ejemplos	Fórmula estructural
232	
233	
234	

Test de ensayo 1: Test de ensayo para la actividad inhibitoria de la tirosina quinasa JAK2 y JAK3.

1. Preparación del material de ensayo

Se procedió a disolver el material de ensayo, en dimetilsulfóxido (DMSO), de tal modo que, esta solución, fuese de una concentración 10 mM y, adicionalmente, ésta se diluyó con DMSO, para corresponder a unas concentraciones de dilución de un valor de 100 veces, a efectos de mediciones (1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01 μM). Adicionalmente, además, se utilizaron soluciones diluidas con un tampón de ensayo, a un valor de 20 veces, como soluciones del material de ensayo. Como control negativo, se utilizó una solución de DMSO, diluido 20 veces, con un tampón de ensayo. Como tampón de ensayo, se utilizaron 15 mM Tris-Cl (pH 7,5), 0,01 v/v% Tween-20, y 1 mM ditiotreitól.

Mediciones de las actividades de tirosina quinasas JAK2 y JAK3.

La actividad, se midió mediante un test de ensayo ELISA. La solución del material de ensayo (10 μl de cada uno; $n=2$), se emplazó en una placa de 96 pozos recubierta con estreptovidina (del tipo "DELFLIA Strip Plate 8 x 12 wells" (placa de bandas DELFLIA de 8 x 12 pozos); Perkin Elmer), a la cual, se le añadieron 20 μl de cada solución de sustrato (sustrato de péptido marcado con biotina 625 nM, 25 μM ATP, 25 mM MgCl_2 , 15 mM Tris-Cl (pH 7,5), 0,01 v/v% Tween-20, y 1 mM ditiotreitól), y se procedió a agitar. Finalmente, se añadieron 20 μl de cada una de la tirosina quinasa JAK2 (Carnabioscience Co.) (diluida a un valor 0,75 nM, con tampón de ensayo), o de la tirosina quinasa JAK3 (Carnabioscience Co.) (diluida a un valor 0,75 nM con tampón de ensayo), y se procedió a agitar, y se dejó reposar, a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La placa, se lavó 4 veces con un tampón de lavado (50 mM Tris-Cl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,02 v/v% Tween-20) y, a continuación, se procedió a añadir un tampón de bloqueo (0,1% albúmina de suero bovino, 50 mM Tris-Cl, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,02 v/v% Tween-20) (150 μl cada uno), para efectuar el bloqueo, a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A continuación, se procedió a retirar el tampón de bloqueo y se añadieron 100 μl , a cada una, de anticuerpo de tirosina quinasa antifosforilada, marcada con peroxidasa del rábano picante (BD Bioscience Co.) (diluido 10.000 veces con tampón de bloqueo). La placa, se incubó, a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, ésta se secó, 4 veces, con un tampón de lavado, y se añadieron 100 μl , a cada una, de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (Sigma-Aldrich Co.), con objeto de revelar el color, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. Para detener la reacción, se añadió ácido sulfúrico 0,1 M (100 μl a cada una). La absorbancia, se midió por mediación de un lector de microplaca (BIO-RAD; Modelo 3550) a 450 nm.

3. Análisis de los resultados de la medición

La absorbancia medida, se sometió a análisis de regresión, no lineal, por mediación de un sistema SAS (SAS Institute Inc.) y se estimó la concentración (IC_{50}) del material de ensayo que inhibía un 50% de la actividad de cada tirosina quinasa. Las Tablas 13 a 18, muestran los resultados obtenidos.

Tabla 13

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	0,94	45
Ejemplo 2	0,49	43
Ejemplo 3	1,2	130
Ejemplo 4	0,59	44
Ejemplo 5	0,62	62
Ejemplo 6	5,7	500
Ejemplo 7	0,42	39
Ejemplo 8	1,1	82
Ejemplo 9	16	360
Ejemplo 10	0,89	95
Ejemplo 11	0,82	36
Ejemplo 12	0,92	79
Ejemplo 13	1,3	71
Ejemplo 14	1,9	120
Ejemplo 15	1,3	72
Ejemplo 16	8,0	630
Ejemplo 17	4,4	340
Ejemplo 18	3,0	130
Ejemplo 19	2,6	5,9

Tabla 13 (continuación 1)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 20	0,69	21
Ejemplo 21	8,7	950
Ejemplo 22	1,6	88
Ejemplo 23	4,2	210
Ejemplo 24	1,1	53
Ejemplo 25	0,97	100
Ejemplo 26	0,27	28
Ejemplo 27	0,52	42
Ejemplo 28	1,2	110
Ejemplo 29	2,0	160
Ejemplo 30	1,5	75
Ejemplo 31	0,41	26
Ejemplo 32	0,50	68
Ejemplo 33	0,40	30
Ejemplo 34	0,51	59
Ejemplo 35	2,5	440
Ejemplo 36	2,8	200
Ejemplo 37	3,2	130
Ejemplo 38	2,3	85

Tabla 13 (continuación 2)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 39	0,93	90
Ejemplo 40	3,4	310
Ejemplo 41	1,1	51
Ejemplo 42	1,0	66
Ejemplo 43	1,2	130

5

Tabla 14

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 44	2,1	140
Ejemplo 45	9,0	2300
Ejemplo 46	3,7	93
Ejemplo 47	12	1300
Ejemplo 48	6,0	140
Ejemplo 49	2,3	170
Ejemplo 50	0,84	29
Ejemplo 51	3,1	51
Ejemplo 52	2,0	160
Ejemplo 53	5,9	390
Ejemplo 54	22	1800

Tabla 14 (continuación 1)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 55	2,0	190
Ejemplo 56	0,79	24
Ejemplo 57	1,3	82
Ejemplo 58	0,69	26
Ejemplo 59	1,7	60
Ejemplo 60	0,71	28
Ejemplo 61	6,0	150
Ejemplo 62	2,2	65
Ejemplo 63	1,0	36
Ejemplo 64	7,0	220
Ejemplo 65	0,27	8,9
Ejemplo 66	1,8	37
Ejemplo 67	11	470
Ejemplo 68	1,5	34
Ejemplo 69	2,6	83
Ejemplo 70	1,5	65
Ejemplo 71	0.72	26
Ejemplo 72	0.96	31
Ejemplo 73	1,3	48

Tabla 14 (continuación 2)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 74	3,8	230
Ejemplo 75	12	630
Ejemplo 76	2,5	57
Ejemplo 77	0,73	37
Ejemplo 78	1,4	35
Ejemplo 79	4,3	140
Ejemplo 80	1,1	60
Ejemplo 81	5,6	480
Ejemplo 82	1,7	99
Ejemplo 83	3,7	58
Ejemplo 84	2,0	170
Ejemplo 85	0,51	20
Ejemplo 86	2,4	87

5

Tabla 15

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 87	14	450
Ejemplo 88	13	200
Ejemplo 89	3,8	150

Tabla 15 (continuación 1)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 90	6,1	380
Ejemplo 91	1,4	97
Ejemplo 92	9,8	460
Ejemplo 93	3,0	220
Ejemplo 94	1,7	77
Ejemplo 95	2,2	110
Ejemplo 96	1,4	33
Ejemplo 97	37	610
Ejemplo 98	19	1300
Ejemplo 99	2,4	200
Ejemplo 100	0,52	47
Ejemplo 101	11	600
Ejemplo 102	2,6	140
Ejemplo 103	4,1	310
Ejemplo 104	1,0	39
Ejemplo 105	0,55	27
Ejemplo 106	1,9	110
Ejemplo 107	0,77	56
Ejemplo 108	1,1	56

Tabla 15 (continuación 2)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 109	2,4	130
Ejemplo 110	0,67	44
Ejemplo 111	1,6	110
Ejemplo 112	0,69	67
Ejemplo 113	4,9	200
Ejemplo 114	4,8	66
Ejemplo 115	2,3	210
Ejemplo 116	5,3	340
Ejemplo 117	2,7	190
Ejemplo 118	1,6	290
Ejemplo 119	28	1600
Ejemplo 120	23	1700
Ejemplo 121	2,7	170
Ejemplo 122	0,40	30
Ejemplo 123	5,4	330
Ejemplo 124	1,3	66
Ejemplo 125	1,6	130
Ejemplo 126	8,8	630

Tabla 16

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 127	2,9	200
Ejemplo 128	0,65	46
Ejemplo 129	3,4	380
Ejemplo 130	7,7	570
Ejemplo 131	2,8	180
Ejemplo 132	7,8	350
Ejemplo 133	3,0	230
Ejemplo 134	9,2	620
Ejemplo 135	2,6	320
Ejemplo 136	1,1	170
Ejemplo 137	2,2	160
Ejemplo 138	3,4	420
Ejemplo 139	5,0	290
Ejemplo 140	1,4	61
Ejemplo 141	14	440
Ejemplo 142	1,2	66
Ejemplo 143	14	2100
Ejemplo 144	2,1	210
Ejemplo 145	0,34	36

Tabla 16 (continuación 1)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 146	9,5	1400
Ejemplo 147	9,2	920
Ejemplo 148	21	810
Ejemplo 149	2,6	690
Ejemplo 150	1,7	150
Ejemplo 151	7,4	490
Ejemplo 152	0,71	93
Ejemplo 153	8,4	300
Ejemplo 154	16	340
Ejemplo 155	2.4	390
Ejemplo 156	6,7	580
Ejemplo 157	2,0	150
Ejemplo 159	0,65	39
Ejemplo 159	1,0	170
Ejemplo 160	1,0	100
Ejemplo 161	12	230
Ejemplo 162	3,4	370
Ejemplo 163	0,74	170
Ejemplo 164	12	470

Tabla 16 (continuación 2)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 165	3,1	360

5

Tabla 17

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 166	2,2	380
Ejemplo 167	1,6	350
Ejemplo 168	17	1300
Ejemplo 169	3,0	500
Ejemplo 170	1,2	180
Ejemplo 171	1,9	570
Ejemplo 172	0,85	150
Ejemplo 173	1,5	200
Ejemplo 174	0,99	47
Ejemplo 175	4,9	400
Ejemplo 176	0,96	35
Ejemplo 177	0,74	87
Ejemplo 178	1,0	82
Ejemplo 179	2,6	330
Ejemplo 180	2,5	52

Tabla 17 (continuación 1)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 181	2,2	56
Ejemplo 182	6,4	440
Ejemplo 183	1,8	59
Ejemplo 184	0,92	45
Ejemplo 185	4,2	380
Ejemplo 186	5,5	240
Ejemplo 187	2,4	400
Ejemplo 188	3,7	120
Ejemplo 189	12	1500
Ejemplo 190	1,2	58
Ejemplo 191	1,4	31
Ejemplo 192	1,9	120
Ejemplo 193	0,80	35
Ejemplo 194	0,79	84
Ejemplo 195	1,2	50
Ejemplo 196	0,64	35
Ejemplo 197	1,6	58
Ejemplo 198	1,6	60
Ejemplo 199	1,6	64

Tabla 17 (continuación 2)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 200	0,39	26
Ejemplo 201	0,41	35
Ejemplo 202	4,7	470
Ejemplo 203	4,5	120
Ejemplo 204	8,1	220

Tabla 18

5

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 205	2,8	170
Ejemplo 206	10	360
Ejemplo 207	7,0	300
Ejemplo 208	1,4	100
Ejemplo 209	7,1	440
Ejemplo 210	3,2	180
Ejemplo 211	5,6	86
Ejemplo 212	15	160
Ejemplo 213	3,2	130
Ejemplo 214	5,5	380
Ejemplo 215	2,3	210

Tabla 18 (continuación 1)

Material de ensayo	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK2 (IC ₅₀ , nM)	Actividad inhibitoria a la tirosina quinasa JAK3 (IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 216	1,4	49
Ejemplo 217	1,5	36
Ejemplo 218	2,2	85
Ejemplo 219	2,6	69
Ejemplo 220	0,98	24
Ejemplo 221	1,5	59
Ejemplo 222	0,75	18
Ejemplo 223	0,65	11
Ejemplo 224	1,1	16
Ejemplo 225	0,69	13
Ejemplo 226	1,1	24
Ejemplo 227	1,1	20
Ejemplo 228	1,1	19
Ejemplo 229	3,9	180
Ejemplo 230	1,2	63
Ejemplo 231	0,59	33
Ejemplo 232	0,55	32
Ejemplo 233	5,8	140
Ejemplo 234	5,	170

Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la invención o las sales de éstos farmacéuticamente aceptables, exhiben una alta actividad inhibitoria tirosina quinasa JAK2, con una reducida actividad tirosina quinasa JAK3; así, de este modo, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención o las sales de éstos farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como agentes preventivos o terapéuticos para los cánceres (tales como, por ejemplo, cánceres hemáticos (tales como, por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial, neoplasmas mieloproliferativos, tales como mielofibrosis idiopática (enfermedades mieloides proliferativas crónicas), síndrome de osteomielodisplasia, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple), cánceres sólidos (tales como, por ejemplo, cáncer prostático, cáncer de mama)), enfermedades inflamatorias (tales como, por ejemplo, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, esclerosis múltiple), y angiopatía (como, por ejemplo, hipertensión pulmonar, arterioesclerosis, aneurisma, vena varicosa). Adicionalmente, además, los compuestos de la invención, o las sales de éstos farmacéuticamente aceptables, son también excelentes, desde el punto de vista de los efectos adversos, puesto que, su actividad inhibitoria a otras familias de tirosina quinasas, es débil.

Test de ensayo 2: Actividad inhibitoria del crecimiento contra la variante de células expresadas JAK2

Se procedió a inocular células BaF3, en la cuales de había introducido el gen JAK2 (células BaF3/KAK3 V617F), en un placa de 96 pozos, en una cantidad de 1×10^3 células/pozo, y se dejaron en reposo, en un incubador de CO₂. Al día siguiente, se procedió a añadir el material de ensayo a las células. El material de ensayo, se diluyó en series, con DMSO, para proporcionar una solución 10 mM, 6 mM, 3 mM, 1 mM, 600 µM, 300 µM, 100 µM, 60 µM, 30 µM, ó 10 µM. Ésta se diluyó 100 veces con agua destilada, para proporcionar una solución 100 µM, 60 µM, 30 µM, 10 µM, 6 µM, 3 µM, 1 µM, 600 nM, 300 nM ó 100 nM. Esta solución del material de ensayo, se añadió al pozo, en una cantidad de 10 µl/pozo. Como control negativo, se añadió, al pozo, una solución de DMSO al 1%, en una cantidad de 10 µl/pozo. En la operación anterior de arriba, la concentración final del material de ensayo, se convirtió en 10 µM, 6 µM, 3 µM, 1 µM, 600 nM, 300 nM, 100 nM, 60 nM, 30 nM, 10 nM, ó 0 nM (solución de DMSO al 0,1%). La adición del material de ensayo, a cada pozo, se realizó por triplicado.

Después de una incubación continuada durante un transcurso de tiempo de 3 días, se determinó el recuento viable, mediante un procedimiento de MTT. El procedimiento de MTT, se llevó a cabo del siguiente modo: En primer lugar,, se procedió a añadir, a cada pozo, 10 µl de una solución que contenía 5 mg/ml de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). La placa, se dejó en reposo, en un incubador de CO₂, durante un transcurso de tiempo de 4 horas y, a continuación, se añadieron, a cada pozo, 100 µl de una solución 0,04 N de HCl/2-propanol, con objeto de parar la reacción. El MTT-formazán generado, se disolvió bien, con una pipeta multi-canal, y se procedió a medir la absorbancia, a 595 nm, con referencia a la de 655 nm (Thermo Co.; Multiskan FC). Se procedió a realizar un análisis de regresión no lineal, mediante un sistema de SAS (SAS Institute Inc., y se estimó la concentración (IC₅₀) del material de ensayo, la cual inhibía un 50% del crecimiento de las células. La Tabla 19, muestra los resultados obtenidos.

Tabla 19

Material de ensayo	(IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	83
Ejemplo 2	70
Ejemplo 4	71
Ejemplo 7	90
Ejemplo 11	100
Ejemplo 20	55

Tabla 19 (continuación 1)

Material de ensayo	(IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 24	100
Ejemplo 27	89
Ejemplo 28	94
Ejemplo 30	60
Ejemplo 31	87
Ejemplo 50	53
Ejemplo 56	81
Ejemplo 60	80
Ejemplo 65	93
Ejemplo 71	100
Ejemplo 105	60
Ejemplo 112	64
Ejemplo 152	100
Ejemplo 166	64
Ejemplo 167	63
Ejemplo 170	77
Ejemplo 200	70
Ejemplo 220	64
Ejemplo 222	66

Tabla 19 (continuación 2)

Material de ensayo	(IC ₅₀ , nM)
Ejemplo 223	57
Ejemplo 224	94
Ejemplo 225	64
Ejemplo 228	89
Ejemplo 231	97
Ejemplo 232	88

Ejemplo de formulación 1

5 Tabletas (para la administración oral)

Formulación: Cada tableta (80 mg), contiene los siguientes ingredientes:

10	Compuesto del Ejemplo 1	5,0 mg
	Almidón de maíz	46,6 mg
	Celulosa cristalina	24,0 mg
	Metilcelulosa	4,0 mg
	Estearato magnésico	0,4 mg

15 Se procede a convertir en tabletas la mezcla de materias en polvo anteriormente descrita, arriba, mediante un procedimiento convencional, para preparar tabletas para la administración oral.

Ejemplo de formulación 2

20 Tabletas (para la administración oral)

Formulación: Cada tableta (80 mg), contiene los siguientes ingredientes:

25	Compuesto del Ejemplo 2	5,0 mg
	Almidón de maíz	46,6 mg
	Celulosa cristalina	24,0 mg
	Metilcelulosa	4,0 mg
	Estearato magnésico	0,4 mg

30 Se procede a convertir en tabletas la mezcla de materias en polvo anteriormente descrita, arriba, mediante un procedimiento convencional, para preparar tabletas para la administración oral.

Aplicabilidad industrial

35 Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la invención o las sales de éste farmacéuticamente aceptables, exhiben una alta actividad inhibitoria tirosina quinasa JAK2; así, de este modo, las composiciones farmacéuticamente que contienen los compuestos de la invención, o las sales de éstos farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como agentes preventivos o terapéuticos para los cánceres (tales como, por ejemplo, cánceres hemáticos (tales como, por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial, neoplasmas mieloproliferativos, tales como mielofibrosis idiopática (enfermedades mieloides proliferativas crónicas),

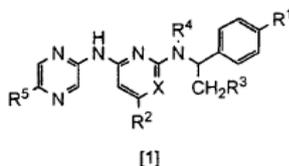
40 síndrome de osteomielodisplasia, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple), cánceres sólidos (tales como, por ejemplo, cáncer prostático, cáncer de mama)), enfermedades inflamatorias (tales como, por ejemplo, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, esclerosis múltiple), y angiopatía (como, por ejemplo, hipertensión pulmonar, arterioesclerosis, aneurisma, vena varicosa)

45

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado mediante la fórmula general [1], o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, en donde, el compuesto, se define mediante la siguiente fórmula (I) ó (II),

(Representación química nº1)



en donde,

X, representa CH ó N;

R¹, representa un halógeno,

R², representa:

(1) H,

(2) halógeno,

(3) ciano,

(4) un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):

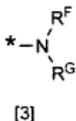
(Representación química 2)



(en donde, *, indica la posición de enlace; y R^C, R^D y R^E, son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa (a) H ó (b) alquilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo ó alcoxi, o de una forma alternativa, dos de las R^C, R^D y R^E, se toman conjuntamente, con la C contigua, para representar un grupo heterocíclico saturado con contenido en N, y la otra, es H, encontrándose, el grupo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido por alquilsulfonilo,

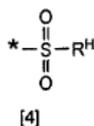
(5) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (3):

(Representación química 3)



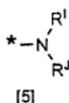
(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^F y R^G, son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa (a) H, (b) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxilo, amino, dialquilamino, un grupo amino cíclico, saturado, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, tetrahidrofuranilo, y carbamoilo, (c) alquilcarbonilo, (d) alquilsufonilo, (e) carbamoilo, ó (f) heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, ó, de una forma alternativa, R^F y R^G, se toman conjuntamente, con la N contigua, para representar un grupo amino cíclico, saturado, el cual puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en (a) halógeno, (b) ciano, (c) hidroxilo, (d), alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxilo, alcoxi, amino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, y alquilcarbonilamino, (e) cicloalquilo, (f) haloalquilo, (g) alcoxi, (h) oxo, (i) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (4):

(Representación química 4)



(en donde *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^H, representa alquilo o arilo), (j), es un grupo representado mediante la fórmula general (5):

(Representación química 5)



(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^1 y R^2 , son iguales o diferentes, y cada una de ellas, representa H, alquilo, carbamoilo, alquilcarbonilo ó alquilsulfonilo), (k), es un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (6):

(Representación química 6)



[6]

(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^K , representa alquilo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, (cicloalquil)alquilamino, (hidroxialquil)amino, (alcoxialquil)amino, alcoxi, alquilsulfonilamino, o un grupo amino, cíclico, saturado), y (1), es un grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por hidroxilo; y el grupo amino cíclico saturado, el cual se forma mediante la combinación de R^F , R^G y la N contigua, puede formar un espiro-enlace (enlace espiránico), con un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (7a) ó (7b):

(Representación química 7)



[7A]

[7B]

(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba),

(6) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (8):

(Representación química 8)

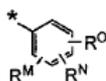


[8]

(en donde *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^L , representa (a) alquilo, (b) hidroxilo, (c) alcoxi, (d) grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por alquilo ó alquilsulfonilo, (e) un amino, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, haloalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, e hidroxialquilo),

(7) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (9):

(Representación química 9)



[9]

(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^M , R^N , y R^O , son iguales o diferentes, y cada una de ellas, representa H, halógeno, ciano, alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo, monoalquilaminosulfonilo, ó alquilsulfonilo, ó de una forma alternativa, dos de las R^M , R^N , y R^O , se toman conjuntamente, para representar metilendioxi),

(8) $-OR^P$ (R^P representa un alquilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo, dialquilamino, alcoxi, tetrahidrofurano, y cicloalquilo, ó un grupo cíclico, saturado, que de una forma opcional contiene O, opcionalmente sustituido por hidrógeno), ó

(9) un heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxialquilo;

R^3 , representa H ó hidroxilo;
 R^4 , representa H ó alquilo; y
 R^5 , representa H ó alquilo;

(II):

X, representa $-CR^A$;

R^A, representa un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (10):

(Representación química 10)

5



[10]

10 (en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^B, representa (a) amino, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, y alcoxialquilo, (b) alcoxi, (c) hidroxí, ó (d), un grupo amino, cíclico, saturado);

R¹, representa un halógeno;

R², representa H;

R³, representa H ó hidroxí;

15 R⁴, representa H ó alquilo; y

R⁵, representa H ó alquilo.

2.- El compuesto, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en donde, el compuesto, representado mediante la fórmula (1), se define mediante los siguientes puntos (i) ó (ii):

20

(i):

X₁ es CH ó N; y

R², es:

25

(1) un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (11):

(Representación química 11)

30



[11]

35 (en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^{F1} y R^{G1}, son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa (a) H, (b) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxí, amino, dialquilamino, un grupo amino cíclico, saturado, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, tetrahidrofuranilo, y carbamoilo, (c) alquilcarbonilo, (d) alquilsufonilo, (e) carbamoilo, ó (f) heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, ó, de una forma alternativa, R^{F1} y R^{G1}, se toman conjuntamente, con la N contigua, para representar un grupo

40 amino cíclico, saturado, el cual puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en (a) halógeno, (b) ciano, (c) hidroxí, (d), alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxí, alcoxi, amino, alcoxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, y alquilcarbonilamino, (e) cicloalquilo, (f) haloalquilo, (g) alcoxi, (h) oxo, (i) un grupo representado mediante la siguiente fórmula (4):

45

(Representación química 12)

50



[4]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se han descrito anteriormente, arriba); y R^H, representa alquilo ó arilo), (j), es un grupo representado mediante la fórmula general (5):

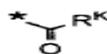
55 (Representación química 13)



[5]

60 (en donde, *, tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, arriba, y R^I y R^J, son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa H, alquilo, carbamoilo, alquilcarbonilo ó alquilsufonilo), tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, arriba); (k), es un grupo representado mediante la siguiente fórmula general (6):

65 (Representación química 14)



[6]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, arriba); y R^K , representa alquilo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, (cicloalquil)alquilamino, (hidroxialquil)amino, (alcoxialquil)amino, alcoxi, alquilsulfonilamino, o un grupo amino, cíclico, saturado y (1), es un grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por hidroxilo,

(2) un grupo representado mediante la fórmula general (8):

(Representación química 15)

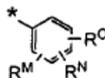


[8]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, arriba), y R^L , representa (a) alquilo, (b) hidroxilo, (c) alcoxi, (d) un grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por alquilo ó alquilsulfonilo, ó (e), un grupo amino, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, haloalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, e hidroxialquilo),

(3) un grupo representado mediante la fórmula general (9):

(Representación química 16)



[9]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^M , R^N y R^O , son iguales o diferentes, y representan, cada una de ellas, H, halógeno, ciano, alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo, monoalquilaminosulfonilo, o alquilsulfonilo, ó de una forma alternativa, dos de las R^M , R^N y R^O , se toman conjuntamente, para representar metilendioxi),

(4) $-OR^{P1}$ (en donde, R^{P1} , representa un alquilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo, dialquilamino, alcoxi, tetrafurano, y cicloalquilo,) ó

(5) un heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos, seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcoxialquilo;

(ii)

X_1 es $-CR^A$;

R^A , es un grupo representado por la siguiente fórmula general (10):

(Representación química 17)



[10]

(en donde, *, tiene el mismo significado que el que se ha descrito anteriormente, arriba; R^B , representa (a) amino opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, y alcoxialquilo, (b) alcoxi, (c) hidroxilo, ó (d) un grupo amino, cíclico, saturado); y

R^2 , es H.

3.- El compuesto, o una sal de éste, farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en donde,

X_1 es CH;

R^2 , es:

(1) un grupo representado mediante la fórmula general (11):

(Representación química 18)



[11]

(en donde, *, indica la posición de unión; y R^{F1} y R^{G1} , son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa (a) H, (b) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxilo, amino, dialquilamino, un grupo amino cíclico, saturado, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, arilo, heteroarilo
 5 opcionalmente sustituido por alquilo, tetrahidrofuranilo, y carbamoilo, (c) alquilcarbonilo, (d) alquilsufonilo, (e) carbamoilo, ó (f) heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo, ó, de una forma alternativa, R^{F1} y R^{G1} , se toman conjuntamente, con la N contigua, para representar un grupo amino cíclico, saturado, el cual puede encontrarse
 10 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en (a) halógeno, (b) ciano, (c) hidroxilo, (d), alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en hidroxilo, alcoxi, amino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, y alquilcarbonilamino, (e) cicloalquilo, (f) haloalquilo, (g) alcoxi, (h) oxo, (i) un grupo representado mediante la siguiente fórmula (4):

(Representación química 19)



[4]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se han descrito anteriormente, arriba); y R^{H} , representa alquilo ó arilo), (j), es un grupo representado mediante la fórmula general (5):

(Representación química 20)



[5]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, arriba, y R^{I} y R^{J} , son iguales o diferentes y, cada una de ellas, representa H, alquilo, carbamoilo, alquilcarbonilo ó alquilsulfonilo); (k), es un grupo representado
 30 mediante la siguiente fórmula general (6):

(Representación química 21)



[6]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, arriba); y R^{K} , representa alquilo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, (cicloalquil)alquilamino, (hidroxialquil)amino, (alcoxialquil)amino, alcoxi, alquilsulfonilamino, o un grupo amino, cíclico, saturado y (1), es un grupo amino, cíclico, saturado,
 40 opcionalmente sustituido por hidroxilo,

(2) un grupo representado mediante la fórmula general (8):

(Representación química 22)

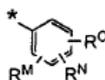


[8]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, arriba), y R^{L} , representa (a) alquilo, (b) hidroxilo, (c) alcoxi, (d) un grupo amino, cíclico, saturado, opcionalmente sustituido por alquilo ó alquilsulfonilo, ó (e), un grupo amino, opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, haloalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, e hidroxialquilo),
 50

(3) un grupo representado mediante la fórmula general (9):

(Representación química 23)



[9]

(en donde, *, tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, arriba; y R^{M} , R^{N} y R^{O} , son iguales o diferentes, y representan, cada una de ellas, H, halógeno, ciano, alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo,
 65

monoalquilaminosulfonilo, o alquilsulfonilo, ó de una forma alternativa, dos de las R^M, R^N y R^O, se toman conjuntamente, para representar metilendioxi),

(4) -OR^{P1} (en donde, R^{P1}, representa un alquilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre el grupo consistente en hidroxilo, dialquilamino, alcoxi, tetrafurano, y cicloalquilo,) ó

(5) un heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos, seleccionados entre el grupo consistente en ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, aralquilo, hidroxicarbonilo y alcóxialquilo.

4.- El compuesto, o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, compuesto éste, el cual se selecciona entre el grupo consistente en los siguientes compuestos (1) a (229).

- (1) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2-ona,
- (2) N-((S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)acetamida,
- (3) (S)-6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (4) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
- (5) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina,
- (6) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-metoxi-N⁶-(pirazin-2-il)-3,4'-bipiridin-2',6'-diamina,
- (7) (S)-2'-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6'-(pirazin-2-ilamino)-3,4'-bipiridin-6-ol,
- (8) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(oxazol-5-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
- (9) (S)-6-cloro-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (10) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (11) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (12) (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}etanol,
- (13) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-3-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (14) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (15) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(piridin-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (16) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-ona,
- (17) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2,6-diona,
- (18) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}tetrahidropirimidin-2(1H)-ona,
- (19) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (20) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-morfolino-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (21) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}imidazolidin-2-ona,
- (22) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(oxazol-5-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (23) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (24) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (25) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piridin-2-ol,
- (26) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piridin-2-ol,
- (27) N-((R)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)acetamida,
- (28) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)piridin-2,6-diamina,
- (29) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-3-il)piridin-2,6-diamina,
- (30) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[3-(metilsulfonil)fenil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (31) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
- (32) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
- (33) N-((S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}pirrolidin-3-il)acetamida,
- (34) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-morfolino-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
- (35) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-tiomorfolinopiridin-2,6-diamina,
- (36) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}propan-1-ol,
- (37) (S)-N-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)acetamida,
- (38) (S)-6-(azetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (39) (S)-6-(3-fluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (40) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-2-ona,
- (41) (S)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluoro-fenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
- (42) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
- (43) (S)-4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
- (44) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(tiazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (45) 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol,
- (46) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(5-metil-tiazol-2-il)-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
- (47) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4,5'-bipirimidin-2,6-diamina,
- (48) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(2-metoxitiazol-5-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (49) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(tiazol-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
- (50) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}picolinonitrilo,
- (51) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxamida,
- (52) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}picolinamida,
- (53) 4-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}piperazin-2-carboxamida,
- (54) 6-(3-aminopirrolidin-1-il)-N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,

- (55) N-(1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il)metanosulfonamida,
(56) (S)-2-[(2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}(2-hidroxi)etil)amino]etan-1-ol,
(57) (S)-N⁴-[2-(dimetilamino)etil]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
(58) 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}piperidin-3-carboxamida,
5 (59) (S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-carboxamida,
(60) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(61) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1H-pirrol-3-il)pirimidin-2,4-diamina,
(62) (R)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona,
(63) N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[(tetrahidrofuran-2-il)metil]pirimidin-2,4,6-triamina,
10 (64) ((S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol,
(65) ((R)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol,
(66) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}piperidin-4-ol,
(67) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}azetidín-3-ol,
(68) 1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}piperidin-3-ol,
15 (69) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}nicotinonitrilo,
(70) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(2H-tetrazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina,
(71) (S)-N⁴-(2-aminoetil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
(72) (S)-N-(2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]etil)metanosulfonamida,
(73) (S)-N-(2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]etil)acetamida,
20 (74) (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]acetamida,
(75) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}benzamida,
(76) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}benzonitrilo,
(77) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(furan-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(78) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxilato de etilo,
25 (79) (S)-5-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}nicotinamida,
(80) ácido (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}piperidin-4-carboxílico,
(81) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]-2-feniletanol,
(82) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]-3-fenilpropan-1-ol,
(83) (R)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]-4-metilpentan-1-ol,
30 (84) (S)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(85) ácido (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}-1H-pirazol-4-carboxílico,
(86) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}benzamida,
(87) (S)-6-(benzo[d]1,3-dioxol-5-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(88) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(2-fluoropiridin-4-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
35 (89) N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]pirimidin-2,4-diamina,
(90) (S)-2-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]i-etanol,
(91) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[2-(pirrolidin-1-il)etil]pirimidin-2,4,6-triamina,
(92) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}isonicotinamida,
(93) (S)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}isonicotinonitrilo,
40 (94) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]-3-metilbutan-1-ol,
(95) (S)-N²-[1-(4-clorofenil)etil]-6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(96) (1S,2S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]i-ciclohexanol,
(97) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-[(5-metilpirazin-2-il)metil]-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
(98) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(furan-2-il-metil)-N⁶-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4,6-triamina,
45 (99) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-[1-(piridin-3-il)etil]pirimidin-2,4,6-triamina,
(100) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol,
(101) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-2-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina,
(102) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina,
(103) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-N⁶-(piridin-4-ilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina,
50 (104) (S)-2-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il amino]-3-hidroxi-propanamida,
(105) (3S,4S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}pirrolidin-3,4-diol,
(106) N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-2,4-diamina,
(107) (S)-8-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}-1,3-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-2-ona,
(108) (S)-4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluoro-fenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
55 (109) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
(110) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)piridin-4-il}benzamida,
(111) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirrol-3-il)piridin-2,6-diamina,
(112) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-piridin-2,6-diamina,
(113) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
60 (114) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(115) (S)-4-(4-fluorofenil)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(116) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(117) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)pirimidin-4-il}-N-(metilsulfonil)piperidin-4-carboxamida,
(118) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(furan-3-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
65 (119) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
(120) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)piridin-4-il}-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol,

- (121) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}benzenosulfonamida,
 (122) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-metoxi-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (123) 4-{2-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-1λ⁶,4-tiomorfolin-1,1-diona,
 (124) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}piperidin-4-ol,
 5 (125) (S)-1-(4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)etanona,
 (126) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-N⁴-(pirimidin-2-il)piridin-2,4,6-triamina,
 (127) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-N⁴-(piridin-2-il)piridin-2,4,6-triamina,
 (128) N²-[(S)-1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-2,6-diamina,
 (129) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinato de metilo,
 10 (130) (S)-4-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-metilbencenosulfonamida,
 (131) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (132) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴,N⁶-di(pirazin-2-il)piridin-2,4,6-triamina,
 (133) (S)-4-(ciclopropilmetoxi)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (134) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N²-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 15 (135) (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}metanol,
 (136) ácido (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) isonicotínico,
 (137) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(2-metoxietoxi)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (138) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-carbonitrilo,
 (139) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinonitrilo,
 20 (140) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) isonicotinamida,
 (141) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (142) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (143) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino) nicotinato de metilo
 (144) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N,N-dimetil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 25 (145) (S)-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (146) (S)-N-tert.-butil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (147) (S)-N-etil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (148) (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}[4-(metanosulfonil)piperazin-1-il]metanona,
 (149) (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}(pirrolidin-1-il)metanona,
 30 (150) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-isopropil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (151) (S)-1-{2-[(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-2-carboxamida,
 (152) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-2,6-diamina,
 (153) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 (154) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-(2-hidroxietil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 35 (155) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-metil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (156) (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}(morfolino)metanona,
 (157) (S)-N-bencil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (158) (S)-N-ciclopropil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (159) (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}(4-metilpiperazin-1-il)metanona,
 40 (160) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-(2-metoxietil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (161) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-propil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (162) (S)-N-ciclopropilmetil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (163) (S)-N-ciclobutil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (164) (S)-N-butil-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 45 (165) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-isobutil-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (166) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)-N-(2,2,2,-trifluoroetil)isonicotinamida,
 (167) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-(3-hidroxipropil)-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (168) (S)-N-(2-etoxietil)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)isonicotinamida,
 (169) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-metilazetidín-3-carboxamida,
 50 (170) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(metoximetil)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (171) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N,N-dimetilazetidín-3-carboxamida,
 (172) (S)-N-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanosulfonamida,
 (173) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carbonitrilo,
 (174) 2-(4-fluorofenil)-2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-2-ilamino]etanol,
 55 (175) (S)-N-etil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 (176) (S)-N,N-dietil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 (177) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}etanona,
 (178) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(3-metoxi-azetidín-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (179) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-metilazetidín-3-ol,
 60 (180) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N-metil-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida,
 (181) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-N,N-dimetil-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida,
 (182) (S)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida,
 (183) (S)-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-3-il}(morfolino)metanona,
 (184) (S)-N-(ciclopropilmetil)-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)nicotinamida,
 65 (185) (S)-N-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)etanosulfonamida,
 (186) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-isopropilazetidín-3-carboxamida,

- (187) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol,
 (188) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona,
 (189) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-(2-metoxietil)azetidín-3-carboxamida,
 (190) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)(piperidin-1-il)metanona,
 5 (191) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)(morfolino)metanona,
 (192) (S)-N-(ciclopropil)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 (193) (S)-N-(ciclopropilmetil)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-carboxamida,
 (194) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxietil)azetidín-3-carboxamida,
 (195) (S)-3-ciclopropil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etil-amino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-ol,
 10 (196) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-3-isopropilazetidín-3-ol,
 (197) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}azetidín-3-ol,
 (198) (S)-3-ciclopropil-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}azetidín-3-ol,
 (199) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-isopropilazetidín-3-ol,
 (200) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-metilazetidín-3-ol,
 15 (201) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}-3-(trifluorometil)azetidín-3-ol,
 (202) (S)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (203) (S)-N-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}acetamida,
 (204) (S)-N-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}metanosulfonamida,
 (205) (S)-1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}urea,
 20 (206) (S)-4-(3-ciclopropil-3-metoxiazetidín-1-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (207) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(3-isopropil-3-metoxiazetidín-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (208) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (209) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁶-(5-metilpirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (210) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 25 (211) (S)-N-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)piridin-4-il}propionamida,
 (212) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (213) (S)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (214) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina,
 (215) (S)-6-[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 30 (216) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (217) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)-6-[3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-il]pirimidin-2,4-diamina,
 (218) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(3-morfolinoazetidín-1-il)-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (219) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 (220) (S)-(1-{1-[2-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)piperidin-4-ol,
 35 (221) 4-{2-[1(S)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}-1 λ^6 ,4-tiomorfolin-1,1-diona,
 (222) (S)-1-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)urea,
 (223) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metanol,
 (224) (S)-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metilcarbamat de tert.-butilo,
 (225) (S)-6-[3-(aminometil)azetidín-1-il]-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-N⁴-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4-diamina,
 40 (226) (S)-N-[(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metil]etanosulfonamida,
 (227) (S)-N-[(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metil]acetamida,
 (228) (S)-N²-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-[3-morfolinoazetidín-1-il]-N⁶-(pirazin-2-il)piridin-2,6-diamina, y
 (229) (S)-1-(1-{2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-6-(pirazin-2-il amino)piridin-4-il}azetidín-3-il)piperidin-4-ol.
- 45 5.- Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto o una sal de éste farmacéuticamente, descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un ingrediente activo.
- 6.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 5, para su uso en la prevención del tratamiento del cáncer, de un trastorno inflamatorio, o de una angiopatía.
- 50 7.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 6, en donde, el cáncer, es un cáncer hemático, o un cáncer sólido.
- 8.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 7, en donde, el cáncer hemático, es un neoplasma mieloproliferativo, un síndrome mielodisplástico, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielode aguda, leucemia mielode crónica, o mieloma múltiple.
- 55 9.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 8, en donde, el neoplasma mieloproliferativo, es policitemia vera.
- 60 10.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 8, en donde, el neoplasma mieloproliferativo, es trombocitemia esencial.
- 65 11.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 8, en donde, el neoplasma mieloproliferativo, es mielofibrosis idiopática.

12.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 7, en donde, el cáncer sólido, es un cáncer prostático o un cáncer de mama.

5 13.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 6, en donde, el trastorno inflamatorio, es artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, ó esclerosis múltiple.

14.- La composición farmacéutica, según la reivindicación 6, en donde, la angiopatía, es hipertensión pulmonar, arterioesclerosis, aneurisma ó vena varicosa.