

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 040**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2008 E 08726698 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2134689**

54 Título: **Inhibidores de cinasa de adhesión focal**

30 Prioridad:

16.03.2007 US 895379 P
27.06.2007 US 946637 P
20.02.2008 US 30025

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.08.2014

73 Titular/es:

THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (100.0%)
10550 NORTH TORREY PINES ROAD
LA JOLLA, CA 92037, US

72 Inventor/es:

LIANG, CONGXIN;
KOENIG, MARCEL;
HE, YUANJUN y
HOLMBERG, PÅR

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 485 040 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).

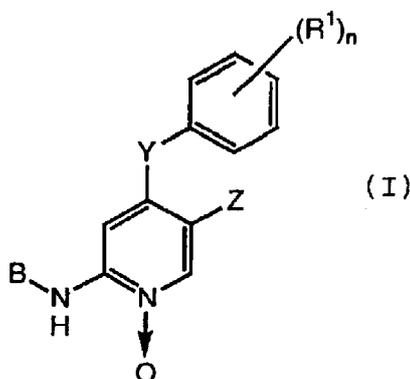
DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cinasa de adhesión focal

Antecedentes

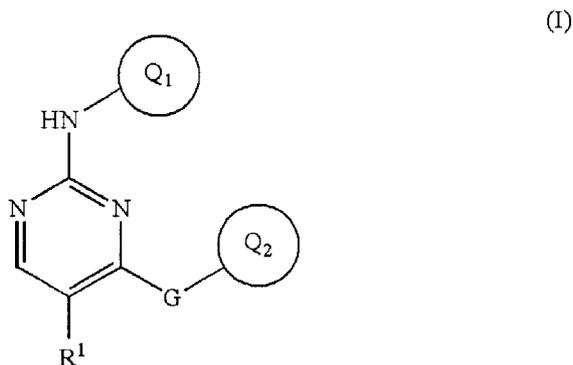
5 Las integrinas son los principales receptores de la superficie celular para moléculas de la matriz extracelular, que desempeñan papeles críticos en una variedad de procesos biológicos. Recientemente se ha establecido que la cinasa de adhesión focal (FAK) es un componente clave de las rutas de transducción de señales desencadenadas por integrinas. Se ha propuesto que la agregación de FAK con integrinas y proteínas del citoesqueleto en contactos focales es responsable de la activación de FAK. Resultados recientes de varios enfoques diferentes han mostrado que la señalización de integrinas a través de FAK conduce a un aumento de la migración celular sobre fibronectina así como posiblemente la regulación de la proliferación y supervivencia celular. JL Guan (1997 ago.-sep.), Int J Biochem Cell Biol., 29(8-9):1085-96. La interacción con integrina y cinasa de adhesión focal (FAK) regula la adhesión de células cancerosas y la invasión en la matriz extracelular (ECM). Además, la fosforilación de FAK se correlaciona con el aumento de la movilidad y la invasión celular. La adhesión y propagación de células cancerosas en una variedad de proteínas de ECM, incluyendo colágeno de tipo IV, conduce a un aumento de la fosforilación de tirosina y activación de FAK. H Sawai, *et al.* (2005), Molecular Cancer, 4:37.

El documento WO 2004/002410 da a conocer compuestos de N-óxido de piridina 2,4-disustituída de fórmula (I) a continuación:



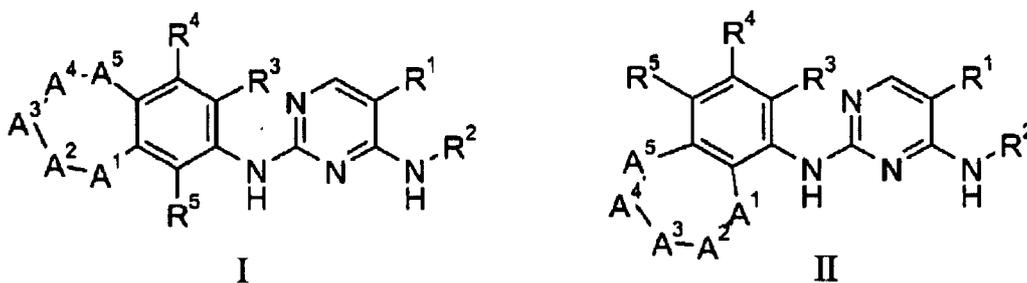
que son útiles como inhibidores de transcriptasa inversa de VIH.

20 El documento US 2005/090515 da a conocer derivados de pirimidina de fórmula (I) a continuación:



También se describen procedimientos para su fabricación, composiciones farmacéuticas y su uso como inhibidores de serina/treonina cinasa dependiente de ciclina (CDK) y cinasa de adhesión focal (FAK).

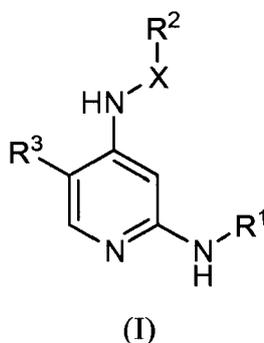
El documento WO2008/051547 da a conocer compuestos de fórmula I o II a continuación:



Se da a conocer que los compuestos de fórmula I o II tienen actividad inhibitoria de ALK y/o c-Met, y pueden usarse para tratar trastornos proliferativos.

Sumario

- 5 Una realización de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 10 R¹ y R² son cada uno independientemente un sistema de anillos de 5-12 miembros monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático en el que cada sistema de anillos comprende independientemente 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, y cada sistema de anillos está sustituido con 0-5 sustituyentes seleccionados independientemente de Y;

- 15 en los que Y comprende halo, hidroxilo, ciano, tio, nitro, trifluorometilo, oxo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxilo, metilendioxilo, etilendioxilo, NH(R), N(R)₂, SR, C(O)NH(R), C(O)N(R)₂, RC(O)N(R), C(O)C(O)NR₂, C(O)C(O)OR, RC(O)O, ROC(O), ROC(O)O, RC(O), RSO₂, RSO₂-alquilo (C₁-C₃), SO₂N(R)₂, N(R)SO₂R, urea que porta 0-3 R, arilo (C₅-C₁₀), heteroarilo (C₂-C₁₀), dihidroheteroarilo (C₂-C₁₀), tetrahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), hexahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo mono o bicíclico (C₃-C₁₀), o mono o biciclo-heterociclilo (C₂-C₁₀), en los que cada R comprende independientemente hidrógeno o arilo sustituido o no sustituido o alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, o en los que dos grupos R tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico que comprende 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, y sustituidos con 0-3 grupos alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃);

- 25 en los que cualquier alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, arilo, heteroarilo, dihidroheteroarilo, tetrahidroheteroarilo, hexahidroheteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo de Y o R, o ambos, puede estar sustituido adicionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, tio, nitro, trifluorometilo, oxo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxilo, metilendioxilo, etilendioxilo, NH(R), N(R)₂, SR, C(O)NH(R), C(O)N(R)₂, RC(O)N(R), C(O)C(O)NR₂, C(O)C(O)OR, RC(O)O, ROC(O), ROC(O)O, RC(O), RSO₂, RSO₂-alquilo (C₁-C₃), SO₂N(R)₂, N(R)SO₂R, urea que porta 0-3 R, o con un arilo (C₅-C₁₀), heteroarilo (C₂-C₁₀), dihidroheteroarilo (C₂-C₁₀), tetrahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), hexahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo mono o bicíclico (C₃-C₁₀), o mono o biciclo-heterociclilo (C₂-C₁₀) sustituido o no sustituido;

- 30 X es un enlace o alquilo (C₁-C₃) que comprende 0-1 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en NR, O, S, S(O) y S(O)₂, en el que el alquilo (C₁-C₃) está sustituido con 0-1 grupos hidroxilo, halo, alcoxilo (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃) o dialquilamino (C₁-C₃)₂;

R³ es trifluorometilo;

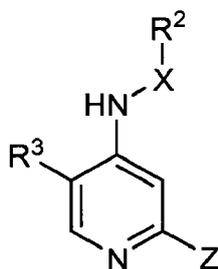
o una sal, tautómero, solvato o hidrato del mismo.

- 35 Se proporciona un compuesto tal como el anterior, excepto porque R³ es trifluorometilo, halo, nitro o ciano para su

uso en el tratamiento de cáncer.

5 Una realización de un compuesto de la invención es un derivado de 2,4-diamino-piridina que porta un grupo halo, nitro, trifluorometilo o ciano en la posición 5 de la piridina, en el que los sustituyentes son tal como se especificaron anteriormente. A continuación se proporcionan ejemplos específicos. Puede usarse una realización de un compuesto de la invención para inhibir la actividad de una proteína cinasa, tal como cinasa de adhesión focal (FAK). Se sometieron a prueba la mayoría de los compuestos 1-123 tal como se muestra en la tabla 1 en un ensayo de FAK libre de células o celular, o ambos, y de los compuestos que se sometieron a prueba, todos mostraron concentraciones inhibitoras al 50% (CI₅₀) de menos de 10 μM frente a cinasa de adhesión focal en el ensayo libre de células anterior, excepto para los compuestos 3 y 5 mostrados anteriormente en la tabla 1 que presentan valores de CI₅₀ de más de 10 μM; o mostraron una inhibición de más del 50% de FAK en el ensayo celular a concentraciones de 1 μM; o ambos. Algunos de los compuestos no se han evaluado aún para determinar su actividad biológica.

10 En el presente documento se da a conocer un método de preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (II):



(II)

15

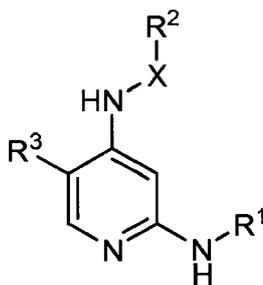
y un compuesto de fórmula (III):



(III)

20

en presencia de un complejo de metal de transición de valencia cero, durante tiempo suficiente y a una temperatura suficiente para proporcionar un producto de fórmula (I):

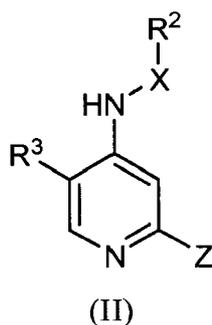


(I)

25

en la que Z comprende un grupo saliente y R¹, R² y R³ se definen en el presente documento. El complejo de metal de transición de valencia cero puede ser un complejo de paladio de valencia cero. El complejo de paladio de valencia cero puede comprender Pd₂(dba)₃, y puede comprender adicionalmente un ligando de fosfina. El ligando de fosfina puede comprender Xantphos. El grupo saliente puede ser un grupo halo, tal como un grupo cloro.

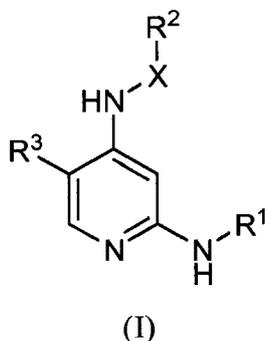
También se da a conocer un método de preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (II):



y un compuesto de fórmula (III):



- 5 en presencia de un ácido, durante tiempo suficiente y a una temperatura suficiente para proporcionar un producto de fórmula (I):



en la que Z comprende un grupo saliente y R^1 , R^2 y R^3 se definen en el presente documento. Z puede ser un halo, tal como cloro. El ácido puede ser ácido clorhídrico acuoso y la reacción puede llevarse a cabo en n-butanol.

10 Descripción detallada de la invención

Definiciones

“Tratar” o “tratamiento” dentro del significado en el presente documento se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o una enfermedad, o inhibición de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o el trastorno. De manera similar, tal como se usa en el presente documento, una “cantidad eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, completamente o en parte, síntomas asociados con el trastorno o el estado, o detiene o ralentiza la progresión adicional o el empeoramiento de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o el estado. En particular, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado mediante la inhibición de la actividad de cinasa de adhesión focal (FAK). Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de compuestos de la invención está compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de FAK de la invención es una cantidad suficiente para controlar el cáncer, mitigar el progreso del cáncer o calmar los síntomas del cáncer.

25 Están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas de una estructura, a menos que se indique específicamente una forma isomérica o estereoquímica particular. Los compuestos usados en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos asimétricos tal como es evidente a partir de las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales pueden aislarse o sintetizarse para que estén sustancialmente libres de sus pares enantioméricos o diastereoméricos, y todos estos están dentro del alcance de la invención.

En general, “sustituido” se refiere a un grupo orgánico tal como se definió en el presente documento en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo están remplazados por uno o más enlaces a un átomo que no es de hidrógeno tal como, pero sin limitarse a, un halógeno (es decir, F, Cl, Br y I); un átomo de oxígeno en

5 grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxilo, grupos ariloxilo, grupos aralquioxilo, grupos oxo(carbonilo), grupos carboxilo incluyendo ácidos carboxílicos, carboxilatos y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos
 10 tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas y enaminas; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. Los ejemplos no limitativos de
 15 sustituyentes que pueden unirse a un átomo de carbono (u otro) sustituido incluyen F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, CF₃, OCF₃, R', O, S, C(O), S(O), metilendioxilo, etilendioxilo, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂NHC(O)R', N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R' o C(=NOR')R' en los que R' puede ser hidrógeno o un resto a base de carbono, y en los que el resto a base de
 20 carbono puede estar él mismo sustituido adicionalmente.

15 Grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno sustituidos así como otros grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno están remplazados por uno o más enlaces, incluyendo dobles o triples enlaces, a un átomo de carbono, o a un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, grupos oxígeno en carbonilo (oxo), carboxilo, éster, amida, imida, uretano y urea; y nitrógeno en iminas, hidroxilaminas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas y nitrilos.

20 Grupos de anillo sustituido tales como grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también incluyen anillos y sistemas de anillos condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno está remplazado con un enlace a un átomo de carbono. Por tanto, los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y alquino tal como se define en el presente documento, que ellos mismos pueden estar sustituidos adicionalmente.

25 El término "heteroátomos" tal como se usa en el presente documento se refiere a átomos que no son de carbono y no son de hidrógeno, que pueden formar enlaces covalentes con carbono, y no está limitado de otra forma. Heteroátomos típicos son N, O y S. Cuando se hace referencia a azufre (S), se entiende que el azufre puede estar en cualquiera de los estados de oxidación en los que se encuentra, por tanto incluyendo sulfóxidos (R-S(O)-R') y sulfonas (R-S(O)₂-R'), a menos que se especifique el estado de oxidación; por tanto, el término "sulfona" abarca sólo la forma de sulfona de azufre; el término "sulfuro" abarca sólo la forma de sulfuro (R-S-R') de azufre. Cuando se usan las expresiones tales como "heteroátomos seleccionados del grupo que consiste O, NH, NR' y S", o "[variable] es O, S ...", se entiende que abarcan todos los estados de oxidación sulfuro, sulfóxido y sulfona de azufre.
 30

35 Los grupos alquilo incluyen grupos cicloalquilo y grupos alquilo de cadena lineal y ramificados que tienen desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente desde 1 hasta 12 carbonos o, en algunas realizaciones, desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen aquellos con desde 1 hasta 8 átomos de carbono tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, grupos isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituidos representativos pueden sustituirse una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxilo y halógeno.

40 Grupos cicloalquilo son grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono de anillo oscila entre 3 y 5, 3 y 6, ó 3 y 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero sin limitarse a, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, canfenilo, isocanfenilo y carenilo, y anillos fusionados tales como, pero sin limitarse a, decalinilo, y similares. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se definió anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a, grupos ciclohexilo 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5- ó 2,6-disustituidos o grupos norbornilo o cicloheptilo mono, di o trisustituidos, que pueden estar sustituidos con, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxilo y halógeno.
 45

50 Los términos "carbocíclico" y "carbociclo" indican una estructura de anillo en la que los átomos del anillo son carbono. En algunas realizaciones, el carbociclo tiene de 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono de anillo es de 4, 5, 6 ó 7. A menos que se indique específicamente lo contrario, el anillo carbocíclico puede estar sustituido con tantos como N sustituyentes en los que N es el tamaño del anillo carbocíclico con por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxilo y halógeno.

55 Grupos (cicloalquil)alquilo, también denominados cicloalquilalquilo, son grupos alquilo tal como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo está remplazado por un enlace a un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente.

Los grupos alqueno incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y cíclicos tal como se definieron anteriormente, excepto porque al menos existe un doble enlace entre dos átomos de carbono. Por tanto, los grupos

alqueniilo tienen desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente desde 2 hasta 12 carbonos o, en algunas realizaciones, desde 2 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a vinilo, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclohexeniilo, ciclopenteniilo, ciclohexadieniilo, butadieniilo, pentadieniilo y hexadieniilo entre otros.

5 El término "cicloalqueniilo" solo o en combinación indica un grupo alqueniilo cíclico en el que al menos un doble enlace está presente en la estructura del anillo. Los grupos cicloalqueniilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono adyacentes. Por tanto por ejemplo, los grupos cicloalqueniilo incluyen pero no se limitan a grupos ciclohexeniilo, ciclopenteniilo y ciclohexadieniilo.

10 Grupos (cicloalqueniil)alquilo son grupos alquilo tal como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo está remplazado con un enlace a un grupo cicloalqueniilo tal como se definió anteriormente.

15 Los grupos alquiniilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto porque existe al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Por tanto, los grupos alquiniilo tienen desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente desde 2 hasta 12 carbonos o, en algunas realizaciones, desde 2 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ y $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, entre otros.

20 Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Por tanto los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos fenilo, azuleniilo, heptaleniilo, bifeniilo, indaceniilo, fluoreniilo, fenantrenilo, trifileniilo, pireniilo, naftaceniilo, crisenilo, bifileniilo, antraceniilo y naftiilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos en las porciones de anillo de los grupos. La expresión "grupos arilo" incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos condensados (por ejemplo, indaniilo, tetrahidronaftiilo y similares), y también incluye grupos arilo sustituidos que tienen otros grupos, incluyendo pero sin limitarse a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o alcoxilo, unidos a uno de los átomos de anillo. Los grupos arilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a, grupos fenilo o naftiilo 2-, 3-, 4-, 5- ó 6-sustituidos, que pueden estar sustituidos con grupos incluyendo pero sin limitarse a los enumerados anteriormente.

25 Los grupos aralquilo son grupos alquilo tal como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo está remplazado con un enlace a un grupo arilo tal como se definió anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos benciilo y feniletiilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo condensados tales como 4-etil-indaniilo. El resto arilo o el resto alquilo o ambos están opcionalmente sustituidos con otros grupos, incluyendo pero sin limitarse a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o alcoxilo. Los grupos aralqueniilo son grupos alqueniilo tal como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo está remplazado con un enlace a un grupo arilo tal como se definió anteriormente.

30 Los grupos heterociclilo incluyen compuestos de anillos aromáticos y no aromáticos que contienen 3 o más miembros de anillo, de los que uno o más es un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, N, O, S o P. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 20 miembros de anillo, mientras que otros de tales grupos tienen de 3 a 15 miembros de anillo. Al menos un anillo contiene un heteroátomo, pero no es necesario que cada anillo en un sistema policíclico contenga un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo dioxolaniilo y un sistema de anillos benzodioxolaniilo (sistema de anillos metilendioxilfenilo) son ambos grupos heterociclilo dentro del significado en el presente documento. Un grupo heterociclilo designado como heterociclilo-C₂ puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos etc. De la misma manera un heterociclilo-C₄ puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma hasta igualar el número total de átomos de anillo.

35 La expresión "grupo heterociclilo" incluye especies de anillo condensado incluyendo aquellas que tienen grupos aromáticos y no aromáticos condensados. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos que contienen un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, quinuclidilo y también incluyen grupos heterociclilo que tienen sustituyentes, incluyendo pero sin limitarse a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o alcoxilo, unidos a uno de los miembros de anillo. Un grupo heterociclilo tal como se define en el presente documento puede ser un grupo heteroarilo o un grupo cíclico parcial o completamente saturado que incluye al menos un heteroátomo de anillo. Los grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrolidinilo, furaniilo, tetrahidrofuranilo, dioxolaniilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftaleniilo, purinilo, xantiniilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, incluyendo pero sin limitarse a, anillos que contienen al menos un heteroátomo que están mono, di, tri, tetra, penta, hexa o más-sustituidos con sustituyentes tales como los enumerados anteriormente, incluyendo pero sin limitarse a alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio y alcoxilo.

Los grupos heteroarilo son compuestos de anillo aromático que contienen 5 o más miembros de anillo, de los que, uno o más es un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, N, O y S. Un grupo heteroarilo designado como un heteroarilo-C₂ puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos etc. De la misma manera un heteroarilo-C₄ puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, etc. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos se suma hasta igualar el número total de átomos de anillo. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los términos "heteroarilo" y "grupos heteroarilo" incluyen compuestos de anillos condensados tales como en los que al menos un anillo, pero no necesariamente todos los anillos, son aromáticos, incluyendo tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo y 2,3-dihidroindolilo. El término también incluye grupos heteroarilo que tienen otros grupos unidos a uno de los miembros de anillo, incluyendo pero sin limitarse a grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio o alcoxilo. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos pueden sustituirse una o más veces con grupos tales como los enumerados anteriormente.

Ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen pero no se limitan a fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, benzhidrilo, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenzo[b,f]azepina (5H-dibenzo[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepin-2-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepin-3-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepin-4-ilo, 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-ilo), y similares.

Los grupos heterociclilalquilo son grupos alquilo tal como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo está remplazado con un enlace a un grupo heterociclilo tal como se definió anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo (α -picolilo), piridin-3-ilmetilo (β -picolilo), piridin-4-ilmetilo (γ -picolilo), tetrahydrofuran-2-iletilo y indol-2-ilpropilo. Los grupos heterociclilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heterociclilo, el resto alquilo, o ambos.

Los grupos heteroarilalquilo son grupos alquilo tal como se definieron anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo está remplazado con un enlace a un grupo heteroarilo tal como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar sustituidos en el resto heteroarilo, el resto alquilo, o ambos.

Un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" tal como se usa el término en el presente documento se refiere a un sistema de anillos que incluye un anillo insaturado que presenta $4n+2$ electrones pi, o una forma parcialmente reducida (hidrogenada) del mismo. El anillo aromático o parcialmente aromático puede incluir anillos condensados, con puente o espiro adicionales que no son por sí mismos aromáticos o parcialmente aromáticos. Por ejemplo, naftaleno y tetrahydronaftaleno son ambos un "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" dentro del significado en el presente documento. Además, por ejemplo, un benzo-[2.2.2]-bicyclooctano también es "anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático" dentro del significado en el presente documento, que contiene un anillo fenilo condensado a un sistema bicíclico con puente.

El término "alcoxilo" se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, incluyendo un grupo cicloalquilo, tal como se definen anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxilo lineales incluyen pero no se limitan a metoxilo,

etoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo, n-pentiloxilo, n-hexiloxilo, y similares.

Los ejemplos de alcoxilo ramificado incluyen pero no se limitan a isopropoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, isopentiloxilo, isohexiloxilo, y similares.

5 Los ejemplos de alcoxilo cíclico incluyen pero no se limitan a ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, y similares.

Los términos "ariloxilo" y "arilalcoxilo" se refieren a, respectivamente, un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el resto alquilo. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a fenoxilo, naftiloxilo y benciloxilo.

10 El término "amina" (o "amino"), cuando se refiere a un compuesto, incluye aminas primarias, secundarias, terciarias y sales de amonio cuaternario, y a moléculas que contienen uno o más grupos amino. Cuando se refieren a un grupo sustituyente, los términos incluyen grupos funcionales que tienen un nitrógeno básico en forma libre, de sal o cuaternizada, por ejemplo, la fórmula $-NR_2$ o $-NR_3^+$ en la que cada R puede ser independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heterocíclico y similares. Los grupos amino incluyen, pero no se limitan a, grupos $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alquilarilamino, diarilamino, aralquilamino y heterociclilamino y similares. Las sales de amonio cuaternario son grupos amina o amino dentro del significado en el presente documento, por ejemplo un grupo trimetilamonio unido a un resto carbono es un grupo amino. Por tanto, clorhidrato de trimetilamonio y cloruro de tetrametilamonio son ambos iones amonio, y aminas, dentro del significado en el presente documento.

15 El término "amida" (o "amido") incluye grupos C- y N-amida, es decir, grupos $-C(O)NR_2$ y $-NRC(O)R$, respectivamente. Por tanto los grupos amida incluyen pero no se limitan a grupos carbamoilo ($-C(O)NH_2$) y grupos formamida ($-NHC(O)H$).

20 El término "uretano" (o "carbamil") incluye grupos N- y O-uretano, es decir, grupos $-NRC(O)OR$ y $-OC(O)NR_2$, respectivamente.

El término "sulfonamida" (o "sulfonamido") incluye grupos S- y N-sulfonamida, es decir, grupos $-SO_2NR_2$ y $-NRSO_2R$, respectivamente. Por tanto los grupos sulfonamida incluyen pero no se limitan a grupos sulfamoilo ($-SO_2NH_2$).

25 El término "amidina" o "amidino" incluye grupos de la fórmula $-C(NR)NR_2$. Normalmente, un grupo amidino es $-C(NH)NH_2$.

El término "guanidina" o "guanidino" incluye grupos de la fórmula $-NRC(NR)NR_2$. Normalmente, un grupo guanidino grupo es $-NHC(NH)NH_2$.

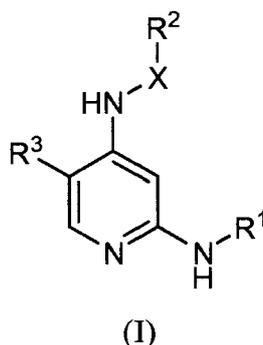
"Halo", "halógeno" y "haluro" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Los términos "que comprende", "que incluye", "compuesto de", son términos abiertos tal como se usan en el presente documento, y no excluyen la existencia de elementos o componentes adicionales. En un elemento de las reivindicaciones, el uso de las formas "que comprende", "que tiene" o "que incluye" significa que cualquier elemento comprendido, tenido o incluido, no es necesariamente el único elemento abarcado para el sujeto de la cláusula que contiene esa palabra.

35 Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de ese modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si se describe que X se selecciona del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, se describen completamente las reivindicaciones para X siendo bromo y las reivindicaciones para X siendo bromo y cloro. Además, cuando las características o los aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe de ese modo en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos de Markush. Por tanto, por ejemplo, si se describe que X se selecciona del grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, y se describe que Y se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, se describen completamente las reivindicaciones para X siendo bromo e Y siendo metilo.

45 Compuestos de la invención

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



en la que:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un sistema de anillos de 5-12 miembros monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático en el que cada sistema de anillos comprende independientemente 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, y cada sistema de anillos está sustituido con 0-5 sustituyentes seleccionados independientemente de Y;

en los que Y comprende halo, hidroxilo, ciano, tio, nitro, trifluorometilo, oxo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxilo, metilendioxilo, etilendioxilo, NH(R), N(R)₂, SR, C(O)NH(R), C(O)N(R)₂, RC(O)N(R), C(O)C(O)NR₂, C(O)C(O)OR, RC(O)O, ROC(O), RC(O), RSO₂, RSO₂-alquilo (C₁-C₃), SO₂N(R)₂, N(R)SO₂R, urea que porta 0-3 R, arilo (C₅-C₁₀), heteroarilo (C₂-C₁₀), dihidroheteroarilo (C₂-C₁₀), tetrahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), hexahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo mono o bicíclico (C₃-C₁₀), o mono o biciclo-heterociclilo (C₁-C₁₀), en los que cada R comprende independientemente hidrógeno o arilo sustituido o no sustituido o alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, o en los que dos grupos R tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico que comprende 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, y sustituidos con 0-3 grupos alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃);

en los que cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, dihidroheteroarilo, tetrahidroheteroarilo, hexahidroheteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo de Y o R, o ambos, puede estar sustituido adicionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, tio, nitro, trifluorometilo, oxo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxilo, metilendioxilo, etilendioxilo, NH(R), N(R)₂, SR, C(O)NH(R), C(O)N(R)₂, RC(O)N(R), C(O)C(O)NR₂, C(O)C(O)OR, RC(O)O, ROC(O), RC(O), RSO₂, RSO₂-alquilo (C₁-C₃), SO₂N(R)₂, N(R)SO₂R, urea que porta 0-3 R, o con un arilo (C₅-C₁₀), heteroarilo (C₂-C₁₀), dihidroheteroarilo (C₂-C₁₀), tetrahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), hexahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo mono o bicíclico (C₃-C₁₀), o mono o biciclo-heterociclilo (C₂-C₁₀) sustituido o no sustituido;

X es un enlace o alquilo (C₁-C₃) que comprende 0-1 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en NR, O, S, S(O) y S(O)₂, en el que el alquilo (C₁-C₃) está sustituido con 0-1 grupos hidroxilo, halo, alcoxilo (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃) o dialquilamino (C₁-C₃)₂;

R^3 es trifluorometilo;

o una sal, tautómero, solvato o hidrato del mismo.

Se proporciona un compuesto tal como el anterior, excepto porque R^3 es trifluorometilo, halo, nitro o ciano, para su uso en el tratamiento de cáncer.

Diversas realizaciones de los compuestos de la invención son derivados de 2,4-diaminopiridina que portan un grupo halo, nitro, trifluorometilo o ciano en la posición 5 de la piridina, en los que los grupos tanto 2-amino como 4-amino portan estructuras de anillo, opcionalmente mediante un grupo de unión X de carbono 1-3 para el sustituyente del grupo 4-amino. Los sustituyentes 2-amino y 4-amino de la piridina pueden ser sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o parcialmente aromáticos, carbocíclicos o heterocíclicos, que contienen 5-10 átomos constituyentes cada uno, que pueden estar sustituidos adicionalmente tal como se describe en el presente documento.

R^1 está unido directamente al grupo 2-amino de la piridina, pero R^2 puede estar unido al grupo 4-amino de la piridina directamente o puede unirse a través de un grupo de unión X, en el que X comprende un enlace o alquilo (C₁-C₃) en el que el alquilo (C₁-C₃) puede incluir 0-1 heteroátomos seleccionados de los grupos que consisten en O, S, NH o NR, y puede estar sustituido con 0-1 grupos hidroxilo, halo, alcoxilo (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃) o dialquilamino (C₁-C₃)₂. En una realización, X es un enlace. En otra realización, X es un grupo metileno. En otra realización, X es un grupo etilo (que puede estar unido en 1,1 ó 1,2) o un grupo n-propilo (que puede estar unido de cualquier manera químicamente viable al grupo 4-amino de la piridina y a R^2). En la tabla 1 se proporcionan ejemplos.

Por ejemplo, R¹ puede seleccionarse de grupos fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, triazol, imidazol, pirazina, piridazina, triazina, indol, 2,3-dihidro-isoindol-1-ona o 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona sustituidos con 0-3 grupos Y tal como se definió anteriormente.

5 En otra realización, R² puede seleccionarse de grupos fenilo, piridina, pirimidina, oxazol, pirazol, triazol, imidazol, pirazina, piridazina, triazina, indol, 2,3-dihidro-isoindol-1-ona o 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona sustituidos con 0-3 grupos Y.

Más específicamente, R¹ o R² pueden ser un fenilo, tal como un fenilo sustituido.

Compuestos adicionales de la invención pueden incluir grupos heterocíclico unidos a los grupos piridilamino. Por ejemplo R¹ o R² pueden ser piridinilo, tiazolilo, isoindolilo, quinolilo, pirimidilo y similares.

10 Los grupos fenilo o heteroarilo o heteroarilo parcialmente reducido pueden portar sustituyentes tal como se definieron anteriormente, por ejemplo, puede portar cualquiera de los sustituyentes mostrados en los sustituyentes del grupo fenilo respectivos tal como se muestra para los compuestos seleccionados en la tabla 1 a continuación incluyendo metoxilo, oxo, metilsulfonilo, N-metilaminosulfonilo, morfolinilo, N-metilcarboxamida o N,N-dimetilcarboxiamido. Pueden proporcionarse otros sustituyentes, por ejemplo a través del sencillo recurso de
15 seleccionar los reactivos apropiados para su uso en el método de preparación de la invención.

En diversas realizaciones, el compuesto o conjunto de compuestos, o bien *per se* o bien tal como se usan en la práctica de realizaciones de los métodos de la invención, puede ser uno cualquiera de cualquiera de las combinaciones y/o subcombinaciones de las realizaciones enumeradas anteriormente.

20 Se proporcionan ejemplos específicos de compuestos de la invención en la tabla 1 y en la sección de ejemplos en el presente documento.

Métodos de preparación

La presente divulgación proporciona un método de preparación de los compuestos inhibidores de FAK de la invención, lo que implica el acoplamiento de un grupo piridina que porta un grupo saliente en la posición 2 con un
25 grupo aril o heteroarilamino en presencia de un complejo de paladio de valencia cero, que sirve como catalizador. Por "valencia cero" se quiere decir que el metal paladio del complejo está en el estado de oxidación 0; es decir, el complejo se forma entre ligandos y paladio que existe como átomo de metal neutro. El catalizador de paladio puede ser Pd₂(dba)₃, un complejo de metal paladio y dibencilidenacetona. La adición de un ligando que porta fosfina, por ejemplo Xantphos, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, puede dar como resultado la formación de complejo
30 entre el paladio y el ligando que contiene fósforo, que también es eficaz en provocar una reacción de acoplamiento entre el derivado de piridina que porta un grupo saliente y la aril o heteroarilamina.

La reacción de acoplamiento entre la piridina que porta un grupo saliente en la posición 2, y la aril o heteroarilamina, en presencia del catalizador de paladio de valencia cero puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico adecuado, por ejemplo en dioxano. Puede añadirse un eliminador de ácido tal como carbonato de cesio. La reacción
35 puede realizarse a cualquier temperatura adecuada y durante cualquier duración adecuada. Por ejemplo, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 100-140°C y la reacción puede llevarse a cabo durante una duración de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 12 horas.

La presente divulgación también proporciona un método de preparación de los compuestos inhibidores de FAK de la invención, que implica el acoplamiento de un grupo piridina que porta un grupo saliente en la posición 2 con un
40 grupo aril o heteroarilamino en presencia de un ácido. El ácido puede ser ácido clorhídrico, tal como ácido clorhídrico acuoso y la reacción puede llevarse a cabo en disolución en n-butanol, por ejemplo a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 12 horas.

Composiciones y tratamientos de combinación

Otro aspecto de una realización de la invención proporciona composiciones de los compuestos de la invención, solos o en combinación con otro inhibidor de FAK u otro tipo de inhibidor de cinasa u otro tipo de agente terapéutico,
45 o todos los anteriores. Tal como se expone en el presente documento, los compuestos de la invención incluyen estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Pueden prepararse composiciones que contienen un compuesto de la invención mediante técnicas convencionales, por ejemplo descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a ed., 1995, incorporado como referencia en el presente documento. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo cápsulas,
50 comprimidos, aerosoles, disoluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la invención que inhibe la actividad enzimática de la cinasa de adhesión focal, y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un portador o un diluyente. Por ejemplo, el compuesto activo se mezclará habitualmente con un portador, o se diluirá mediante un portador, o se encerrará dentro de un portador que puede estar en forma de una ampolla, cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando se
55 mezcla el compuesto activo con un portador, o cuando el portador sirve como diluyente, puede ser material sólido,

5 semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede adsorberse sobre un portador sólido granular, por ejemplo contenido en un sobre. Algunos ejemplos de portadores adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, alabastro, sacaros, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso de pentaeritrol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De manera similar, el portador o el diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

10 Las formulaciones pueden mezclarse con agentes auxiliares que no reaccionan de manera perjudicial con los compuestos activos. Tales aditivos pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, sal para influir en la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saborizantes. También pueden esterilizarse las composiciones si se desea.

15 La vía de administración puede ser cualquier vía que pueda transportar eficazmente el compuesto activo de la invención que inhibe la actividad enzimática de la cinasa de adhesión focal al sitio de acción apropiado o deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, de depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, disolución oftálmica o una pomada, prefiriéndose la vía oral.

20 Si se usa un portador sólido para la administración oral, la preparación puede prepararse en forma de comprimidos, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o granulado o puede estar en forma de un trocisco o pastilla para chupar. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

25 Las formas de dosificación inyectables incluyen generalmente suspensiones acuosas o suspensiones en aceite que pueden prepararse usando un agente dispersante o humectante y un agente de suspensión adecuados. Las formas inyectables pueden estar en fase de disolución o en forma de una suspensión, que se prepara con un disolvente o diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, pueden emplearse aceites estériles como disolventes o agentes de suspensión. Preferiblemente, el aceite o ácido graso no es volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono, di o triglicéridos.

30 Para inyección, la formulación también puede ser un polvo adecuado para la reconstitución con una disolución apropiada tal como se describió anteriormente. Los ejemplos de estos incluyen, pero no se limitan a, polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitado o material particulado. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección tal como mediante inyección en bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede ser en ampollas o en envases de múltiples dosis.

35 Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para proporcionar liberación rápida, sostenida o retrasada del principio activo tras la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por tanto, las formulaciones también pueden formularse para liberación controlada o liberación lenta.

40 Las composiciones contempladas por la presente invención pueden incluir, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación sostenida para proporcionar un efecto de liberación y/o almacenamiento prolongado. Por tanto, las formulaciones pueden incluirse dentro de gránulos o cilindros e implantarse intramuscularmente o subcutáneamente como inyecciones de depósito. Tales implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables, por ejemplo, polilactida-poliglicólido. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos).

45 Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención que inhibe la actividad enzimática de la cinasa de adhesión focal, disuelto o suspendido en un portador líquido, preferiblemente un portador acuoso, para la aplicación de aerosol. El portador puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina o conservantes tales como parabenos.

50 Para la aplicación parenteral, particularmente adecuadas son las disoluciones o suspensiones inyectables, preferiblemente disoluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

55 Comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un portador o aglutinante de hidrato de carbono o similar son particularmente adecuados para la aplicación oral. Los portadores preferidos para comprimidos, grageas o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de patata. Puede usarse un jarabe o elixir en casos en los que puede

emplearse un vehículo edulcorado.

Un comprimido típico que puede prepararse mediante técnicas de preparación de comprimidos convencionales puede contener:

Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	250 mg
Dióxido de sílice coloidal (Aerosol)®	1,5 mg
Celulosa, microcrist. (Avicel)®	70 mg
Goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol)®	7,5 mg
Estearato de magnesio	Ad.

Recubrimiento:

HPMC aprox.	9 mg
*Mywacett 9-40 T aprox.	0,9 mg

*Monoglicérido acilado usado como plastificante para el recubrimiento de película.

5 Una cápsula típica para la administración oral contiene compuestos de la invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina del n.º 1. Una preparación inyectable típica se produce colocando de manera aséptica 250 mg de compuestos de la invención en un vial, liofilizando de manera aséptica y sellando. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse a un mamífero, especialmente un ser humano que necesite tal tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejora de una enfermedad que está mediada a través de la acción de FAK, por ejemplo, cáncer. Tales mamíferos incluyen también animales, tanto animales domésticos, por ejemplo mascotas, animales de granja, como animales no domésticos tales como animales salvajes.

15 Los compuestos de la invención son eficaces a lo largo de un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, pueden usarse dosificaciones de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 5000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2000 mg, y más preferiblemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2000 mg al día. Una dosificación típica es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg al día. En la elección de un régimen para pacientes frecuentemente puede ser necesario comenzar con una dosificación más alta y cuando el estado está bajo control reducir la dosificación. La dosificación exacta dependerá de la actividad del compuesto, el modo de administración, de la terapia deseada, la forma en la que se administra, el sujeto que va a tratarse y el peso corporal del sujeto que va a tratarse, y la preferencia y experiencia del médico o veterinario al cargo. Puede determinarse la actividad inhibidora de FAK de los compuestos de la invención mediante el uso de un sistema de ensayo *in vitro* que mide la inhibición de FAK. Pueden determinarse las constantes de inhibición (es decir, K_i o valores de CI_{50} tal como se conocen en la técnica) para los inhibidores de cinasa de la invención mediante el método descrito en los ejemplos.

25 Generalmente, los compuestos de la invención se dispensan en forma de dosificación unitaria incluyendo desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 1000 mg de principio activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable por dosificación unitaria.

30 Habitualmente, las formas de dosificación adecuadas para la administración oral, nasal, pulmonar o transdérmica incluyen desde aproximadamente 125 µg hasta aproximadamente 1250 mg, preferiblemente desde aproximadamente 250 µg hasta aproximadamente 500 mg y más preferiblemente desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 250 mg, de los compuestos mezclados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Las formas de dosificación pueden administrarse diariamente, o más de una vez al día, tal como dos veces o tres veces al día. Alternativamente las formas de dosificación pueden administrarse con menos frecuencia que diariamente, tal como un día sí otro no, o semanalmente, si se encuentra que es aconsejable por el médico prescriptor.

40 En otra divulgación, se proporcionan métodos de preparación de una composición de un compuesto descrito en el presente documento que incluyen formular un compuesto de la invención con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas variantes, el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para la administración oral. En algunas de tales variantes, los métodos pueden incluir adicionalmente la etapa de formular la composición en un comprimido o cápsula. En otras variantes, el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es adecuado para la administración parenteral. En algunas de tales variantes, los métodos incluyen adicionalmente la etapa de liofilizar la composición para formar una preparación liofilizada.

Los compuestos de la invención pueden usarse terapéuticamente en combinación con i) uno o más de otros

inhibidores de FAK y/o ii) uno o más de otros tipos de inhibidores de proteína cinasa y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada (por ejemplo, secuencial o no secuencialmente) o mediante inyección juntos o por separado (por ejemplo, secuencial o no secuencialmente).

5 Por consiguiente, en otra divulgación se proporcionan combinaciones, que comprenden:

- a) un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento; y
- b) uno o más compuestos que comprenden:
 - i) otros compuestos de la presente invención,
 - ii) otros inhibidores de proteína cinasa, tales como inhibidores de PYK2 o src, o
 - 10 iii) otros agentes contra el cáncer.

Combinaciones de la divulgación incluyen mezclas de compuestos de (a) y (b) en una formulación individual y compuestos de (a) y (b) como formulaciones separadas. Algunas combinaciones de la divulgación pueden envasarse como formulaciones separadas en un kit. En algunas realizaciones, dos o más compuestos de (b) se formulan juntos mientras que un compuesto de la invención se formula por separado.

15 Las dosificaciones y formulaciones para los otros agentes que van a emplearse, cuando sea aplicable, serán tal como aparece en la última edición de *Physicians' Desk Reference*, incorporado en el presente documento como referencia.

Compuestos para su uso en métodos de tratamiento

20 La presente divulgación proporciona un método para inhibir una proteína cinasa, tal como FAK, con un compuesto de la divulgación. El método implica poner en contacto la proteína cinasa con una concentración adecuada de un compuesto de la invención. La puesta en contacto puede tener lugar *in vitro*, por ejemplo llevando a cabo un ensayo para determinar la actividad inhibidora de cinasa de un compuesto sometido a experimentación en relación con una presentación para aprobación reguladora. Por ejemplo, un ensayo puede incluir un compuesto control, un compuesto experimental, la enzima cinasa en estudio tal como FAK, un sustrato adecuado para la enzima, y

25 opcionalmente un grupo indicador de algún tipo tal como un grupo indicador fluorescente o radiomarcado, junto con disoluciones y tampones adecuados para llevar a cabo el ensayo. Los componentes del ensayo pueden proporcionarse como un kit, incluyendo los componentes enumerados anteriormente más material de información, tal como un folleto o un disco legible por ordenador.

30 El método para inhibir una proteína cinasa, tal como FAK, también puede llevarse a cabo *in vivo*, es decir, dentro del organismo vivo de un mamífero, tal como un paciente humano o un animal de prueba. El compuesto puede administrarse al organismo vivo mediante una de las vías descritas anteriormente, por ejemplo, por vía oral, o puede proporcionarse localmente dentro de los tejidos del organismo, por ejemplo mediante inyección de un tumor dentro del organismo. En presencia del compuesto, tiene lugar la inhibición de la cinasa, y puede estudiarse el efecto de la misma.

35 Una realización de la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un paciente que está mediada por actividades de proteína cinasa anómalas, en la que al paciente se le administra el compuesto de la invención en una dosificación, a una frecuencia y durante una duración para producir un efecto beneficioso en el paciente, siendo la enfermedad cáncer. El compuesto de la invención puede administrarse por cualquier medio adecuado, cuyos ejemplos se describen anteriormente. Tal como se trató

40 anteriormente, se cree que el cáncer puede ser una de tales enfermedades que están mediadas por actividades de proteína cinasa anómalas, específicamente por actividades de FAK anómalas, tales como en células malignas que experimentan metástasis. Se cree que la inhibición de tales actividades anómalas puede servir o bien para destruir las células en metástasis, inactivarlas, reducir su movilidad dentro del organismo o bien invertir su transformación metastásica.

45 Se cree que existen al menos dos mecanismos mediante los que la inhibición de FAK puede actuar para tratar eficazmente el cáncer. En el primer mecanismo, se cree que determinados tumores se activan o están dirigidos por FAK, de modo que la inhibición de FAK servirá para destruir las células tumorales. En el segundo mecanismo, se cree que FAK está implicada en la adhesión de células cancerosas en metástasis en circulación en el sistema linfático a sitios en los que provocan la transformación metastásica de nuevas poblaciones de células. En estos

50 casos, el bloqueo de la adhesión no sólo sirve para prevenir la inducción de nuevos sitios del cáncer, sino que se hace que las células en metástasis circulantes experimenten apoptosis, dando como resultado su muerte.

Ejemplos

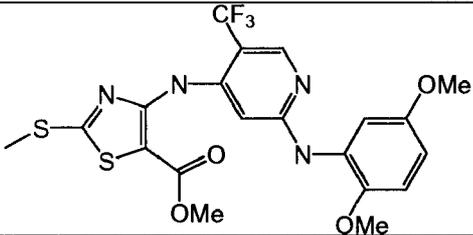
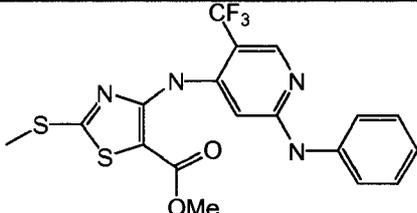
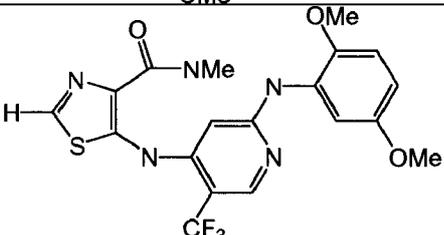
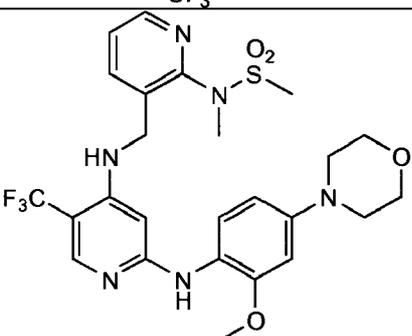
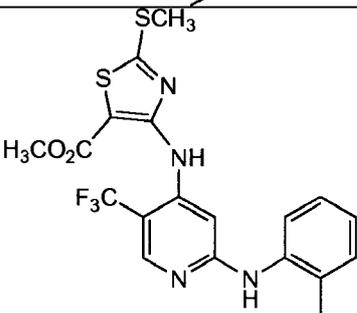
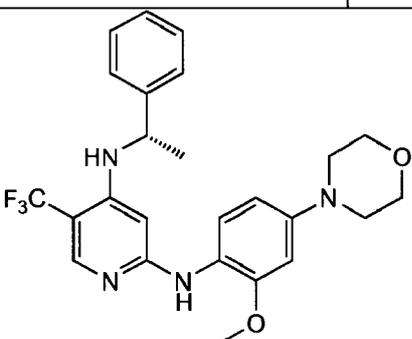
Tabla 1

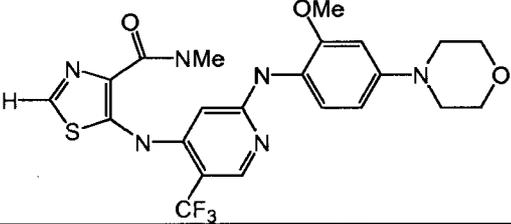
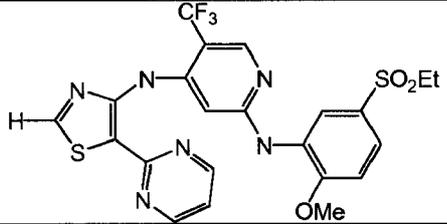
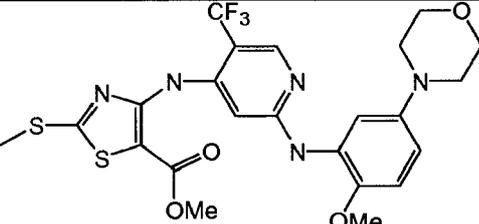
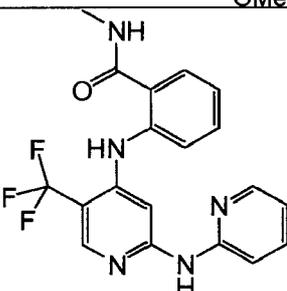
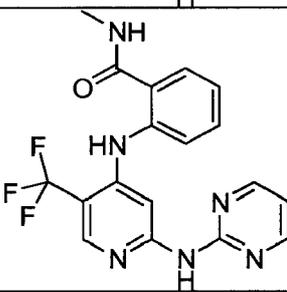
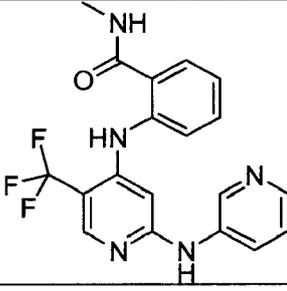
Compuestos de la invención a modo de ejemplo

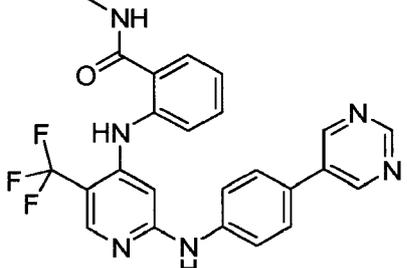
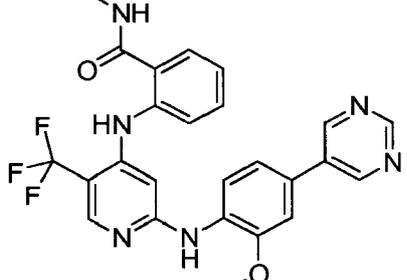
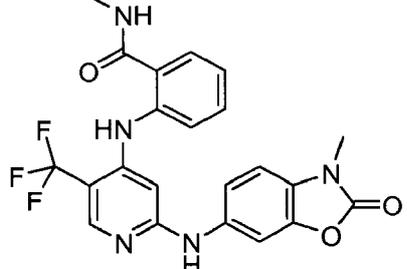
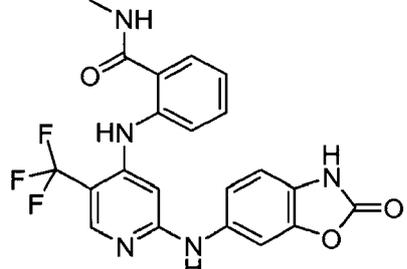
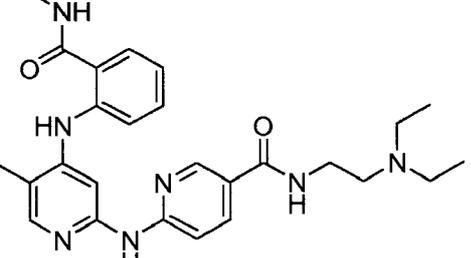
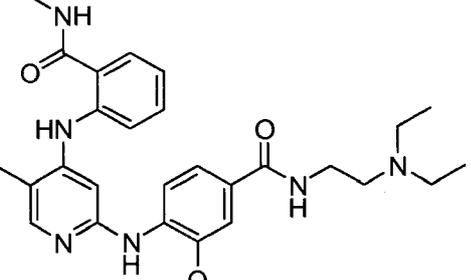
Compuesto n.º	Estructura (como sal de TFA)	Ejemplo de síntesis	PM (EM, como sal de TFA)
1		Ej. 1	673,5
2		Ej. 3	537,6
3		Ej. 9	581,5
4		Ej. 8	627,6
5		--	629,6
6		Ej. 10	501,5
7		Ej. 2	446,2
8		Ej. 4	492,1

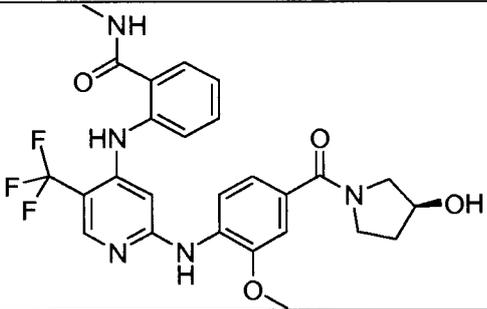
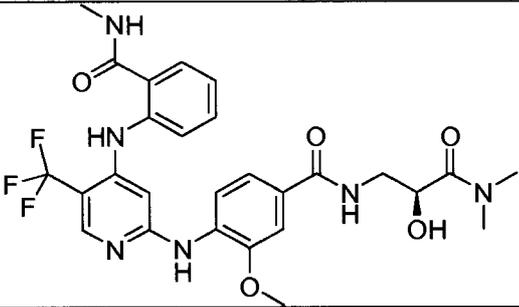
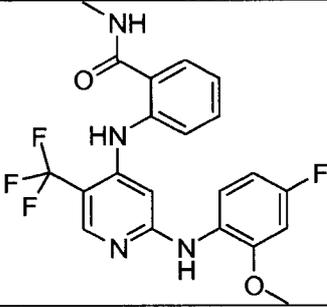
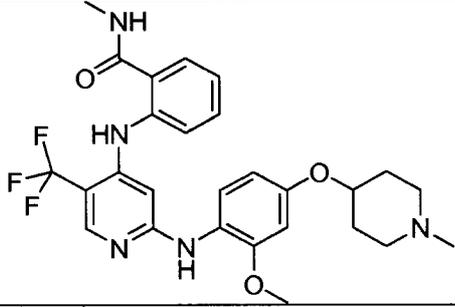
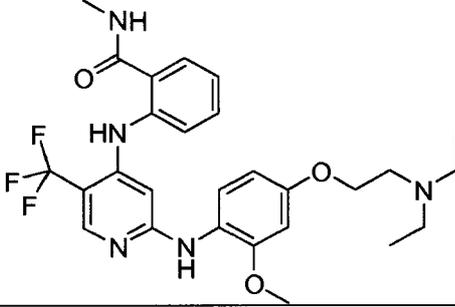
9		Ej. 5	506,15
10		Ej. 6	516,2
11		Ej. 7	484,15
12		Ej. 11	470,2
13		Ej. 12	515,2
14		Ej. 13	673,5
15		Ej. 15	604,5
16		Ej. 14	650,6
17		Ej. 16	565,2

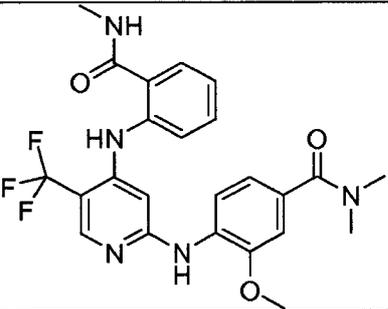
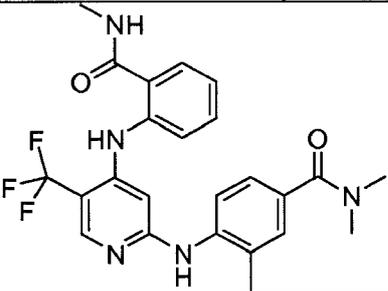
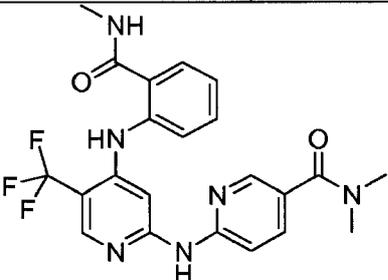
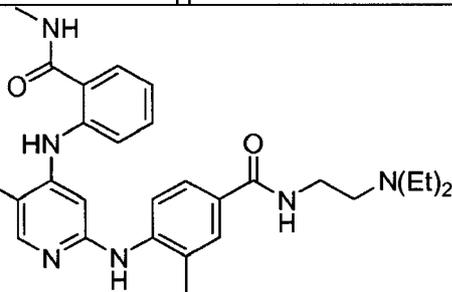
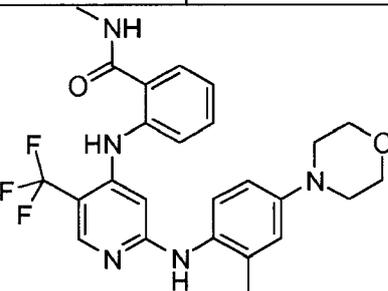
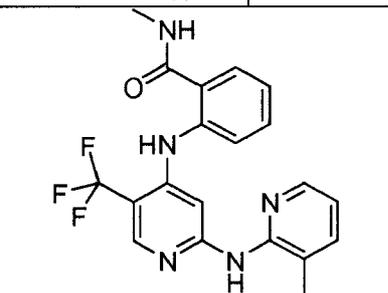
18		Ej. 17	505,2
19		Ej. 18	459,3
20		Ej. 19	537,2
21		Ej. 20	460,3
22		--	588,5
23		--	562,9
24		Ej. 22	643,6
25		--	654,6

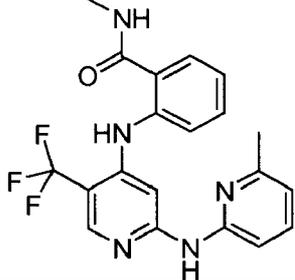
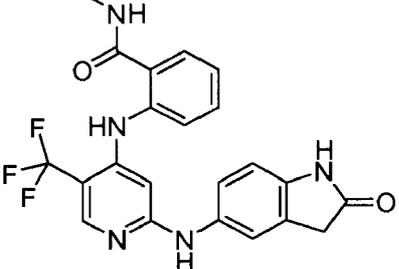
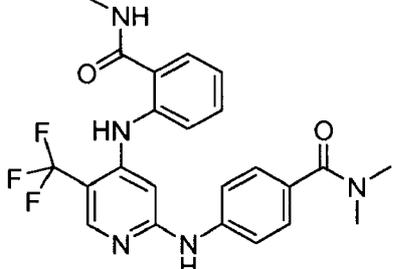
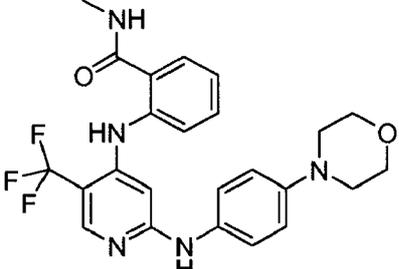
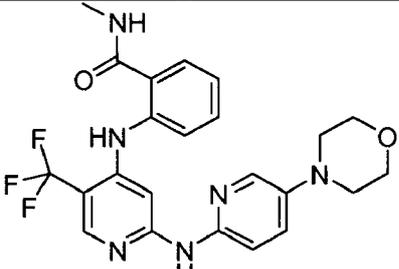
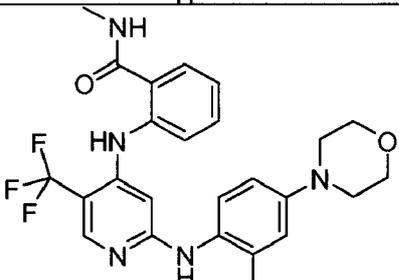
26		--	614,5
27		--	554,5
28		--	567,5
29		--	680,6
30		--	568,5
31		--	472,5

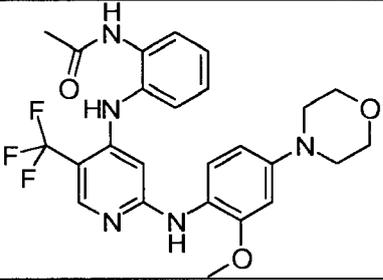
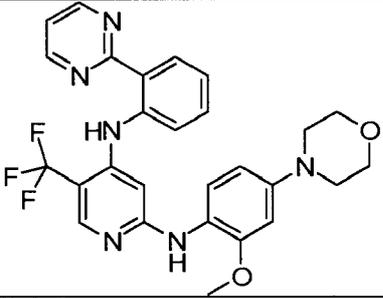
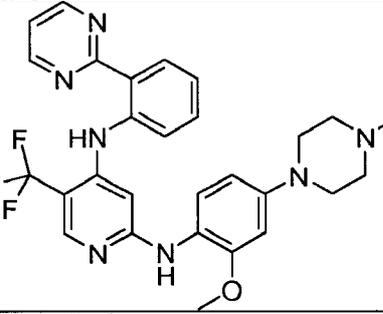
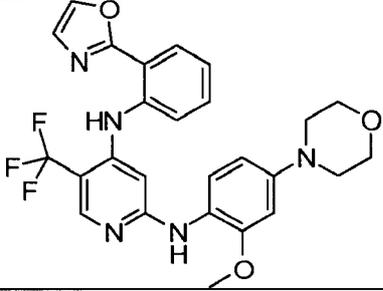
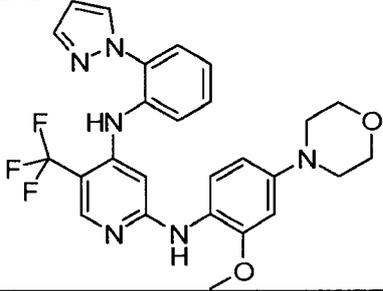
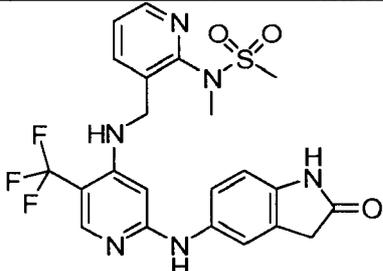
32		Ej. 21	509,1
33		Ej. 23	537,1
34		Ej. 24	556,1
35		Ej. 26	388,1
36		Ej. 27	389,1
37		Ej. 28	388,1

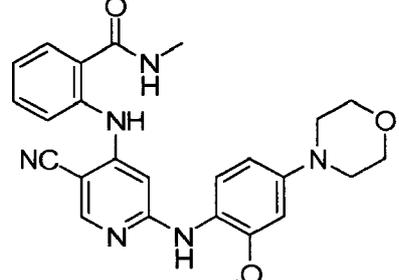
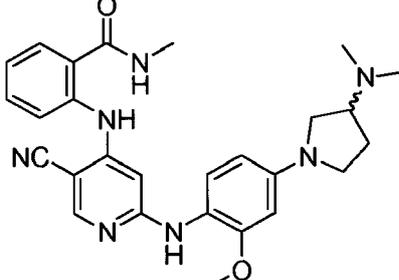
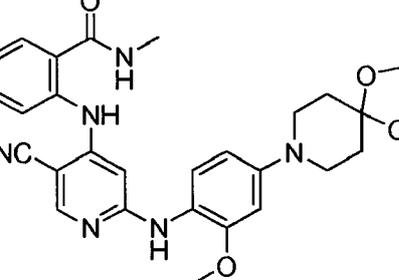
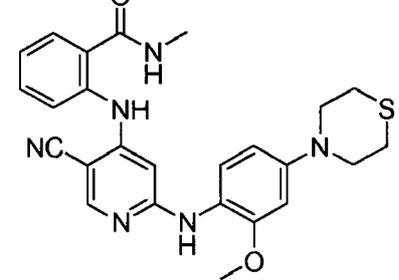
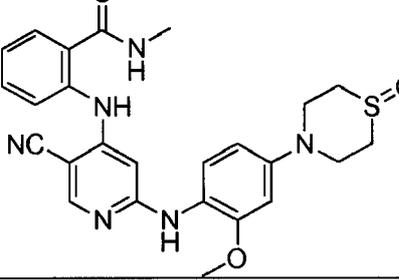
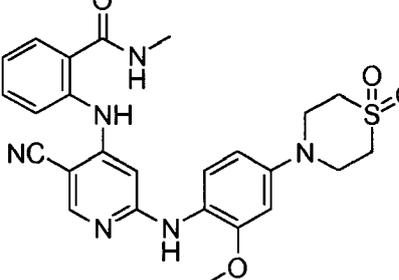
38		Ej. 29	465,1
39		Ej. 30	495,1
40		Ej. 31	458,1
41		Ej. 32	444,1
42		Ej. 33	530,2
43		Ej. 34	559,1

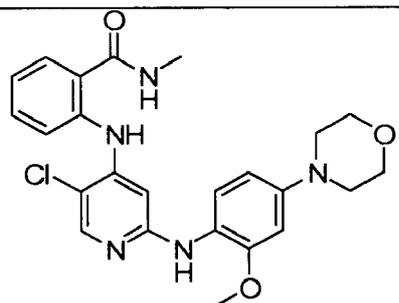
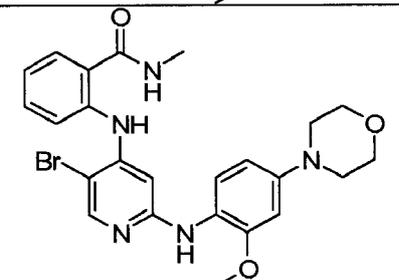
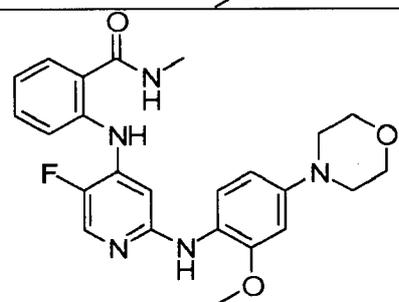
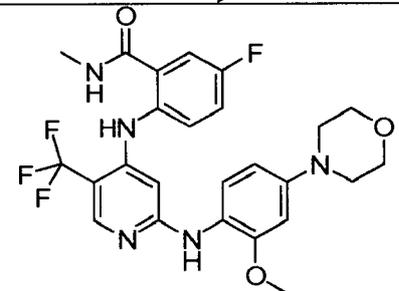
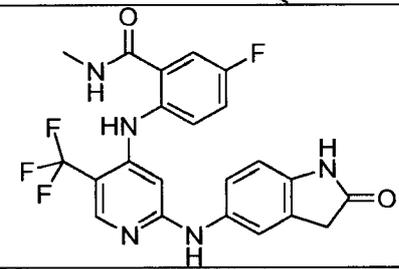
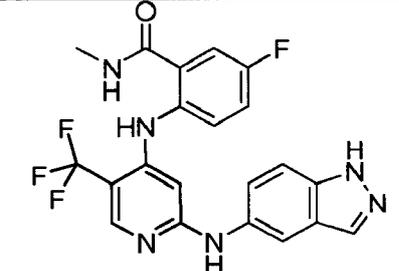
44		Ej. 35	530,1
45		Ej. 36	575,11
46		Ej. 37	435,1
47		Ej. 38	530,25
48		Ej. 39	532,2

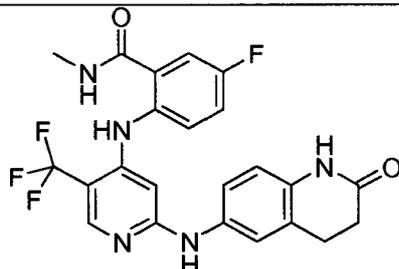
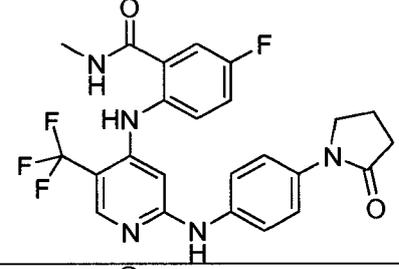
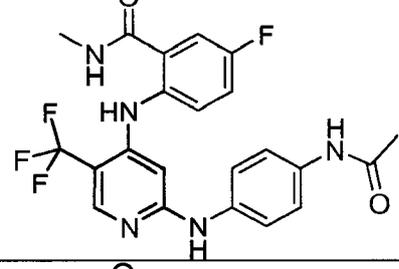
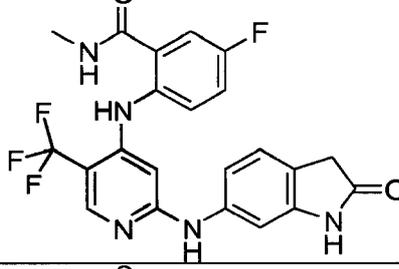
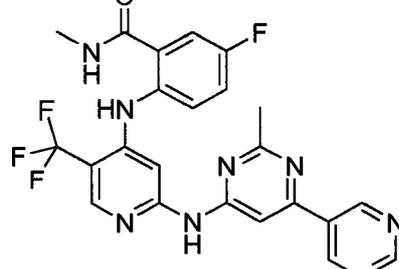
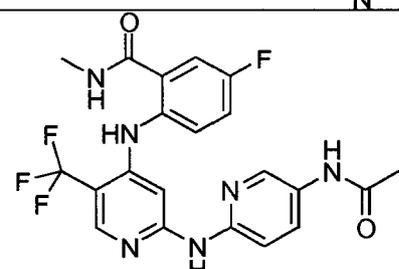
49		Ej. 40	488,2
50		Ej. 41	472,1
51		Ej. 42	459,15
52		Ej. 43	543,2
53		Ej. 44	486,2
54		Ej. 45	402,2

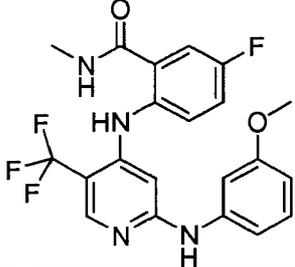
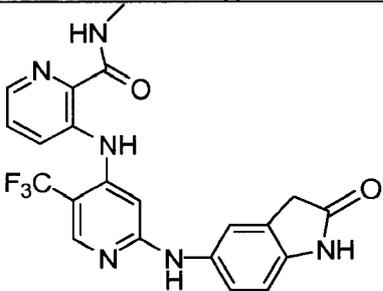
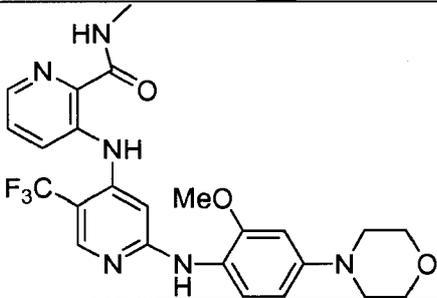
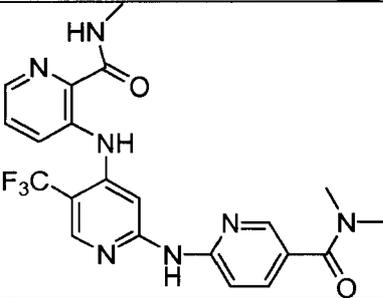
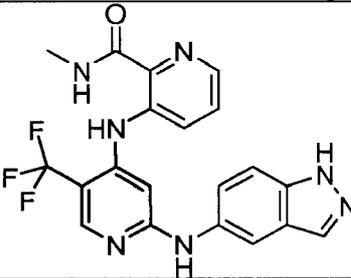
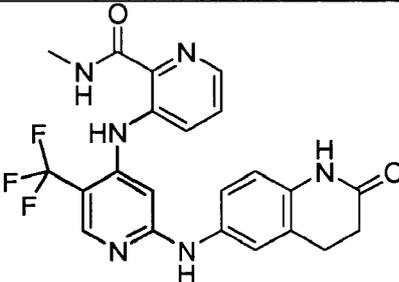
55		Ej. 46	402,2
56		Ej. 47	442,1
57		Ej. 48	458,2
58		Ej. 49	472,2
59		Ej. 50	473,2
60		Ej. 51	490,2

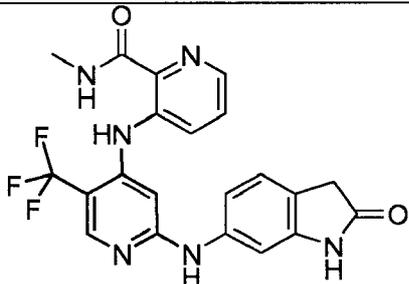
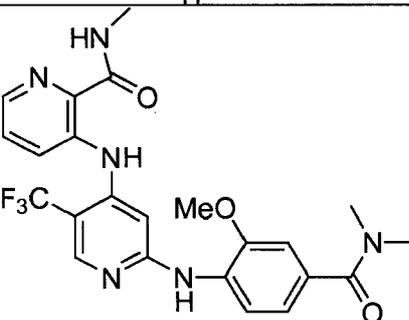
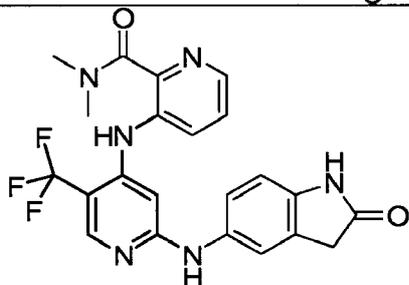
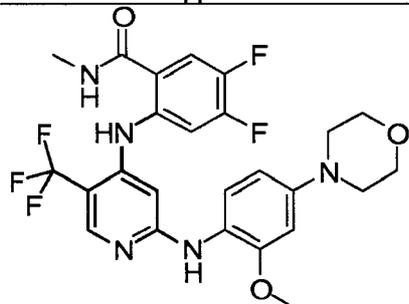
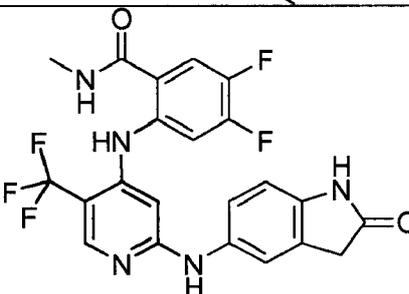
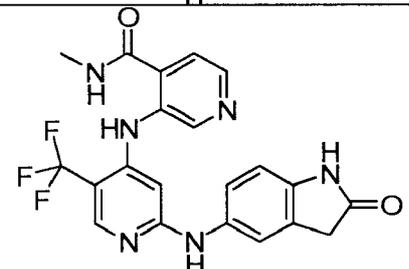
61		Ej. 52	502,2
62		Ej. 53	523,25
63		Ej. 54	536,2
64		Ej. 55	512,2
65		Ej. 56	511,25
66		Ej. 57	507,15

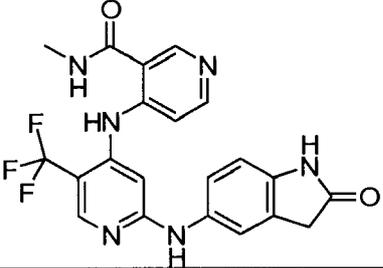
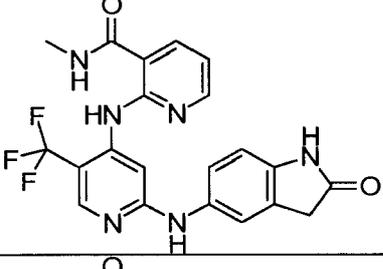
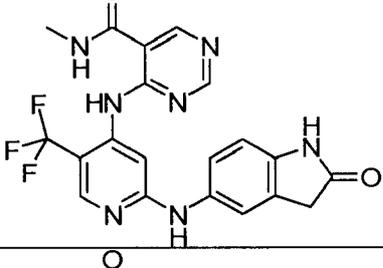
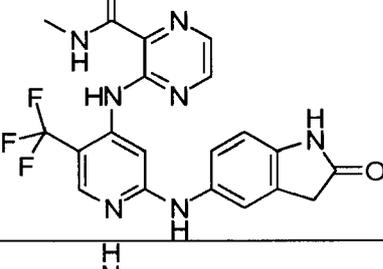
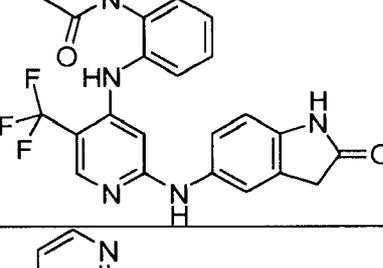
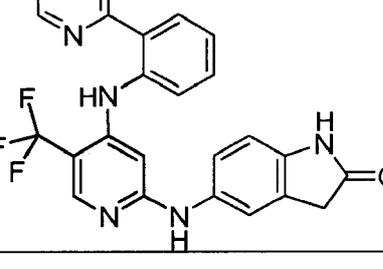
67		Ej. 58	459,2
68		Ej. 59	486,2
69		Ej. 60	515,2
70		Ej. 61	475,2
71		Ej. 62	491,5
72		Ej. 63	507,2

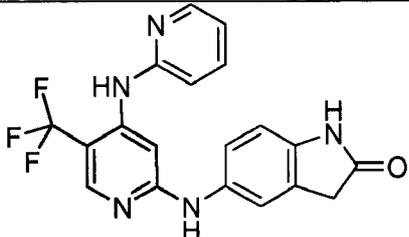
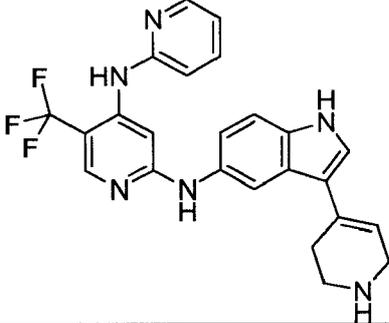
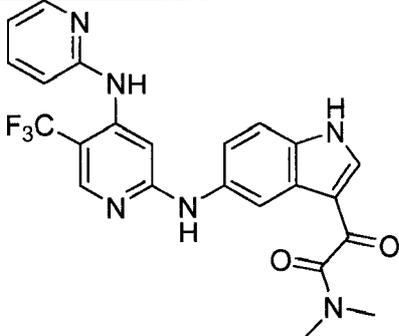
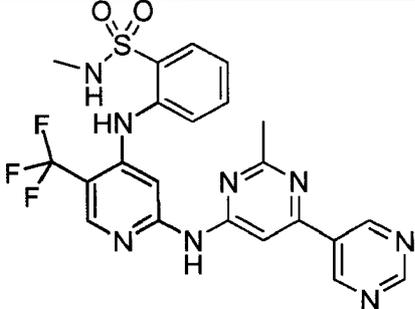
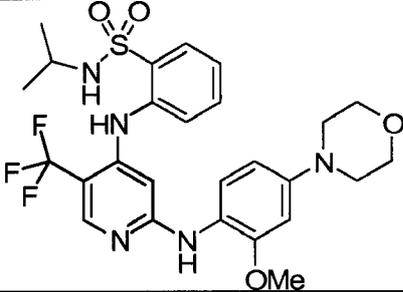
73		Ej. 64	468,2
74		Ej. 65	512,1
75		Ej. 66	452,2
76		Ej. 67	520,2
77		Ej. 68	460,1
78		Ej. 69	445,1

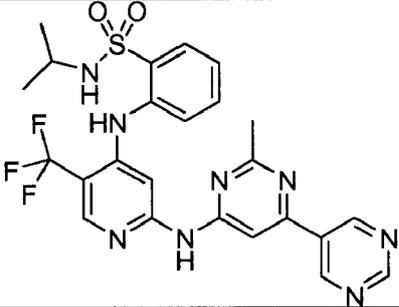
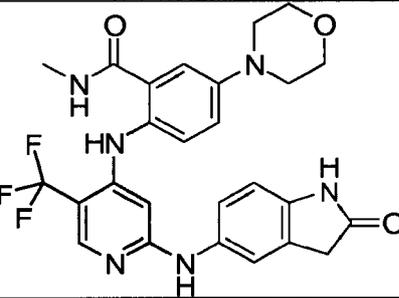
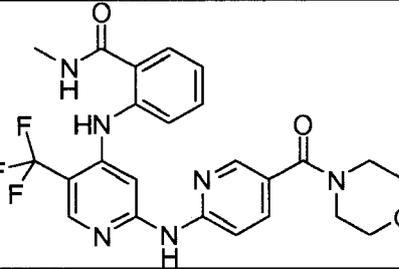
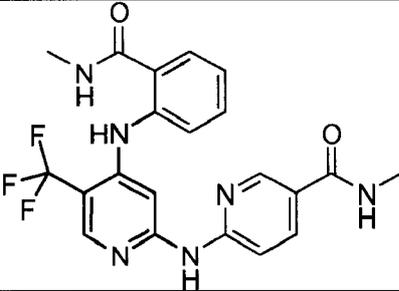
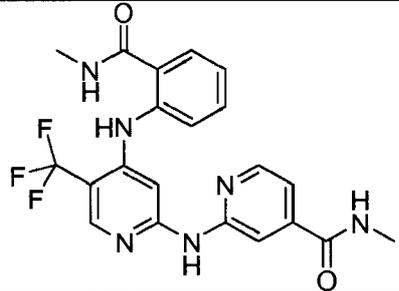
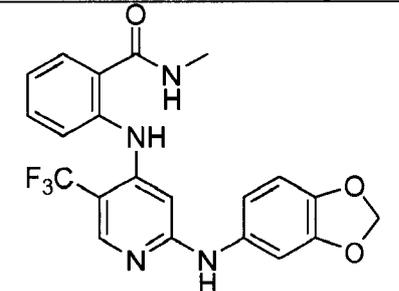
79		Ej. 70	474,15
80		Ej. 71	488,2
81		Ej. 72	462,1
82		Ej. 73	460,2
83		Ej. 74	499,2
84		Ej. 75	463,2

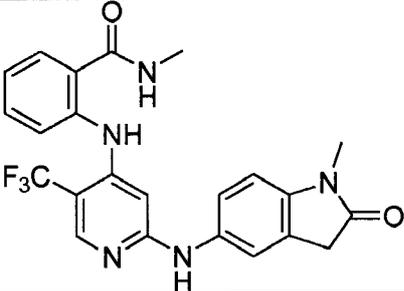
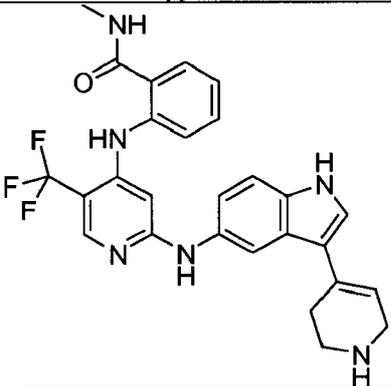
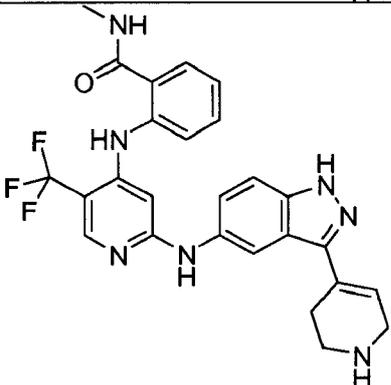
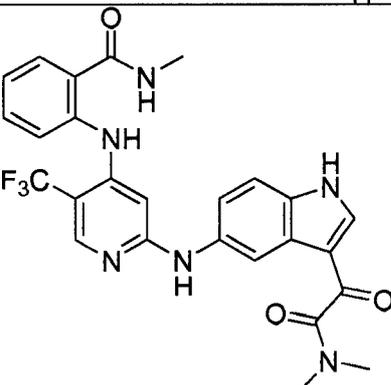
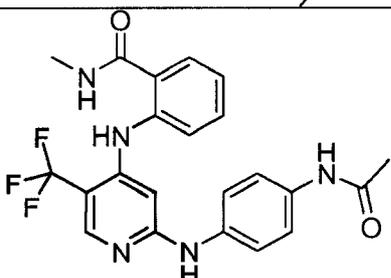
85		Ej. 76	435,1
86		Ej. 77	--
87		Ej. 78	--
88		Ej. 79	460,2
89		Ej. 80	428,15
90		Ej. 81	457,2

91		Ej. 82	443,15
92		Ej. 83	489,2
93		Ej. 84	457,15
94		Ej. 85	538,2
95		Ej. 86	478,1
96		Ej. 87	443,2

97		Ej. 88	443,2
98		Ej. 89	443,1
99		Ej. 90	444,15
100		Ej. 91	444,2
101		Ej. 92	442,2
102		Ej. 93	463,2

103		Ej. 94	386,2
104		Ej. 95	451,0
105		Ej. 96	469,2
106		Ej. 97	517,15
107		Ej. 98	--

<p>108</p>		<p>Ej. 99</p>	<p>545,2</p>
<p>109</p>		<p>Ej. 100</p>	<p>527,2</p>
<p>110</p>		<p>Ej. 101</p>	<p>501,2</p>
<p>111</p>		<p>Ej. 102</p>	<p>445,1</p>
<p>112</p>		<p>Ej. 103</p>	<p>445,1</p>
<p>113</p>		<p>Ej. 104</p>	<p>431,1</p>

114		Ej. 105	456,1
115		Ej. 106	506,98
116		Ej. 107	--
117		Ej. 108	525,1
118		Ej. 109	444,2

HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
M	molar
MeOH	metanol
MTBD	7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
5 Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0).
TFA	ácido trifluoroacético
Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

Procedimientos Generales

10 Método A: Una mezcla del haluro de arilo, la anilina o amina (1,5 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05-0,2 eq.), Xantphos (0,1-0,3 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.) en dioxano se calienta en un sintetizador de microondas Biotage Initiator a 140°C durante 2 h. Se elimina el disolvente y tras tratamiento final acuoso y/o filtración se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (el 0,1% de TFA en gradiente de agua/acetónitrilo) o cromatografía de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol o acetato de etilo/hexanos).

15 Método B: Una mezcla del haluro de arilo, la anilina o amina (1,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05-0,2 eq.), Xantphos (0,1-0,3 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.) en dioxano se calienta en un sintetizador de microondas Biotage Initiator a 120°C durante 20 - 30 min. Se elimina el disolvente y tras tratamiento final acuoso y/o filtración se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (el 0,1% de TFA en gradiente de agua/acetónitrilo) o cromatografía de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol o acetato de etilo/hexanos).

20 Método C: Una mezcla del haluro de arilo, la anilina o amina (1,5 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05-0,2 eq.), Xantphos (0,1-0,3 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.) en dioxano se calienta en un sintetizador de microondas Biotage Initiator a 90 - 100°C durante 4 h. Se elimina el disolvente y tras tratamiento final acuoso y/o filtración se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (el 0,1% de TFA en gradiente de agua/acetónitrilo) o cromatografía de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol o acetato de etilo/hexanos).

25 Método D: Una mezcla del haluro de arilo, la anilina o amina (1,5 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05-0,2 eq.), Xantphos (0,1-0,3 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.) en dioxano se calienta en un baño de aceite a 100°C durante 12 - 15 h. Se elimina el disolvente y tras tratamiento final acuoso y/o filtración se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (el 0,1% de TFA en gradiente de agua/acetónitrilo) o cromatografía de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol o acetato de etilo/hexanos).

30 Método E: Una mezcla del haluro de arilo, la anilina o amina (1 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05-0,2 eq.), Xantphos (0,1-0,3 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.) en dioxano se calienta en un sintetizador de microondas Biotage Initiator a 100°C durante 1 h. Se elimina el disolvente y tras tratamiento final acuoso y/o filtración se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (el 0,1% de TFA en gradiente de agua/acetónitrilo) o cromatografía de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol o acetato de etilo/hexanos).

35 Método F: La mezcla del haluro de arilo, la anilina (1 eq.) y HCl ac. (1 eq.) en n-butanol se calienta en un baño de aceite a 140 - 160°C durante 12 - 14 h. Se neutraliza, se elimina el disolvente y tras tratamiento final acuoso y/o filtración se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (el 0,1% de TFA en gradiente de agua/acetónitrilo) o cromatografía de gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol o acetato de etilo/hexanos).

40 Método G: A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con la yodopiridina apropiada (1 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05 eq.), Xantphos (0,05 eq.) y 2-amino-N-metilbenzamida (1,05 eq.), se le añade 1,2-diclorobenceno seguido por la adición de MTBD (2 eq.). Se tapa el matraz de fondo redondo con un septo de caucho y se purga argón a través de la disolución durante 30 min. La reacción se calienta a 80°C durante 12 h. Se evaporan los compuestos volátiles y el producto bruto se somete a HPLC preparativa proporcionando el producto deseado.

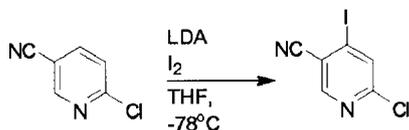
45 Método H: A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con el derivado de piridina apropiado (1 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,1 eq.), Xantphos (0,1 eq.) y la anilina (1,05 eq.), se le añade 1,2-diclorobenceno seguido por la adición de MTBD (2,5 eq.). La mezcla de reacción se desgasifica con argón durante 15 min antes de calentarla hasta 90°C. Tras 16 h a 90°C se evaporan los compuestos volátiles. El producto bruto se purifica adicionalmente mediante HPLC preparativa proporcionando el producto deseado.

50 Procedimiento general para la preparación de 4-yodopiridinas: A una disolución de diisopropilamina (1,1 eq.) en THF anhidro a 0°C, bajo atmósfera de argón, se le añade gota a gota una disolución 2,5 M de n-BuLi (1 eq.) en hexano. Se agita la mezcla de reacción durante 30 min, entonces se enfría hasta -78°C. Se añade gota a gota una disolución de la piridina 2,5-disustituida apropiada (1 eq.) enfriada previamente hasta -40°C mediante jeringa. Se agita la suspensión resultante durante 15 min, tras los que se añade una disolución de I₂ (1,1 eq.) en THF, enfriada hasta 0°C. La reacción se agita durante 10 min adicionales, entonces se diluye la mezcla de reacción con H₂O y EtOAc. Se

separa la fase orgánica, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El material bruto puede purificarse adicionalmente mediante HPLC preparativa.

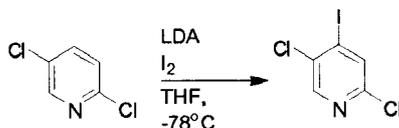
Se prepararon los siguientes compuestos de esta manera:

6-Cloro-4-yodonicotinonitrilo



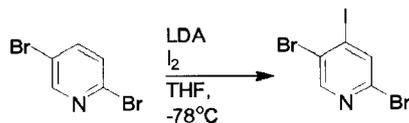
$^1\text{H-RMN}$ (THF- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,09 (s, 1H).

2,5-Dicloro-4-yodopiridina



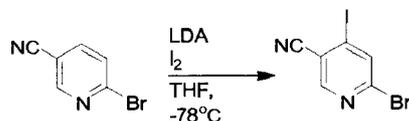
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

2,5-Dibromo-4-yodopiridina



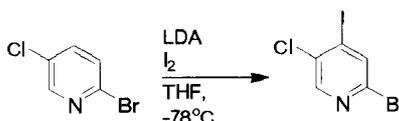
$^1\text{H-RMN}$ (THF- d_8) δ 8,37 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

6-Bromo-4-yodonicotinonitrilo



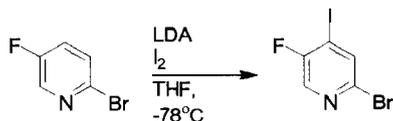
$^1\text{H-RMN}$ (THF- d_8) δ 8,59 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H).

2-Bromo-5-cloro-4-yodopiridina



$^1\text{H-RMN}$ (THF- d_8) δ 8,37 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H).

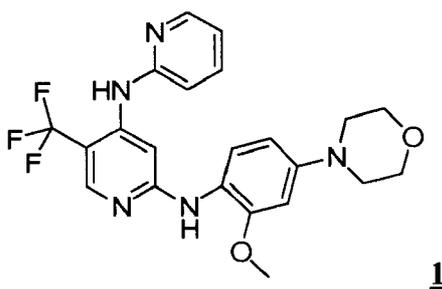
2-Bromo-5-fluoro-4-yodopiridina



$^1\text{H-RMN}$ (THF- d_8) δ 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 1

N^2 -(2-metoxi-4-morfolinofenil)- N^4 -(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina

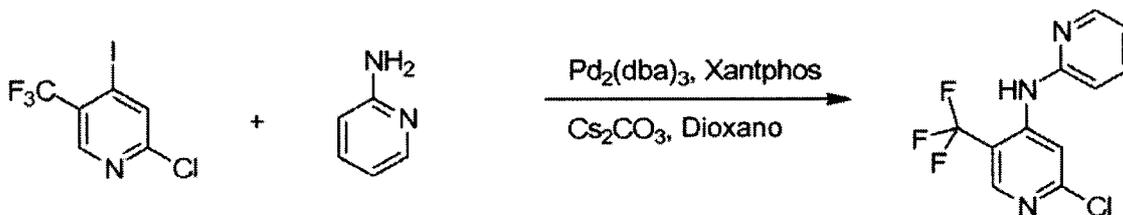


Procedimiento de la bibliografía: Eur. J. Org. Chem., 2003, 1559-1568.

5

Eur. J. Org. Chem., 2004, 3793-3798.

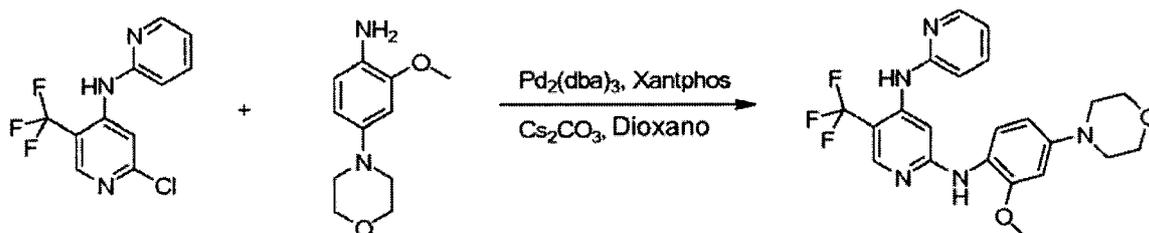
N-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)piridin-2-amina



10

Se aplicó el método A a una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (45 mg, 0,15 mmol), 2-aminopiridina (28 mg, 0,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,013 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol) y carbonato de cesio (108 mg, 0,33 mmol) en dioxano (2,5 ml).

N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



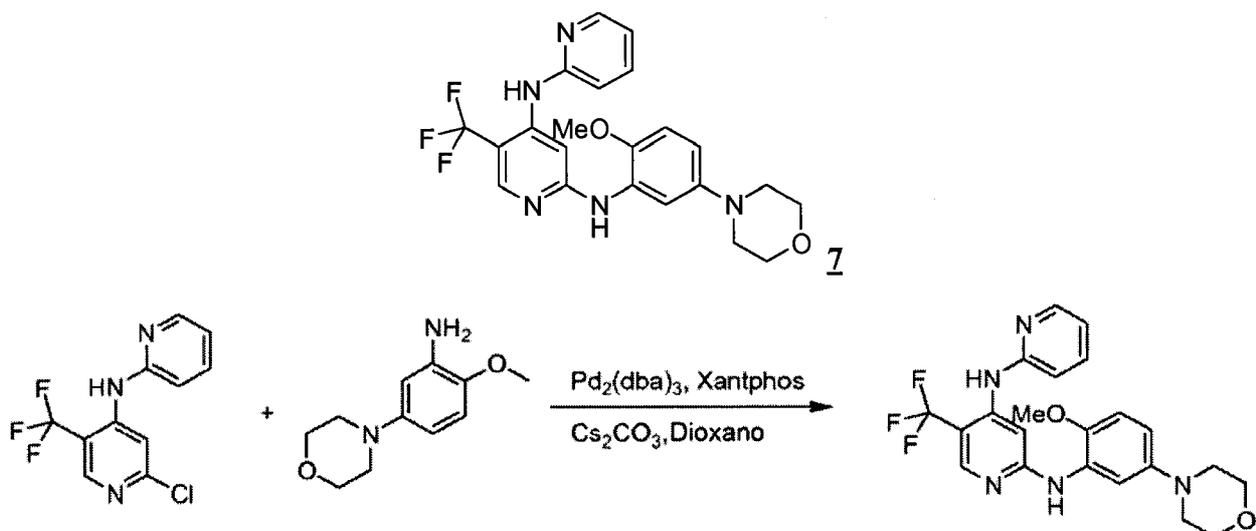
15

Se aplicó el método A a una mezcla de N-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)piridin-2-amina (16 mg, 0,059 mmol), 2-metoxi-4-morfolinoanilina (17 mg, 0,082 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,0066 mmol), Xantphos (5,5 mg, 0,0095 mmol) y carbonato de cesio (43 mg, 0,13 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,15 (s ma, 1H) 8,52 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (dt, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,15 (t, J = 4,6 Hz, 4H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, d₆-DMSO) δ -58,6 (s a, 3F), -74,0 (s, 6F); EM (m/z): 446,2 [M+1]⁺.

20

Ejemplo 2

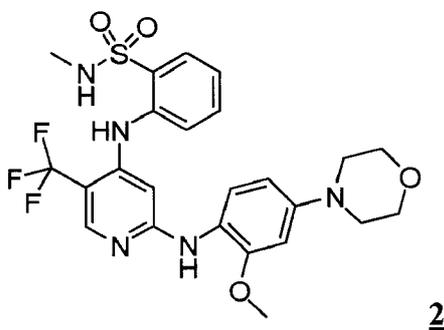
N²-(2-metoxi-5-morfolinofenil)-N⁴-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



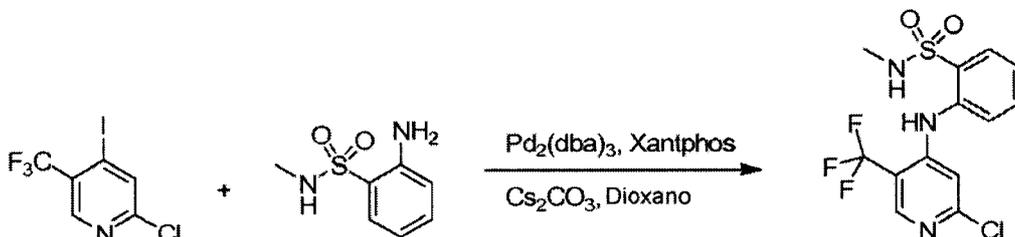
- 5 Se aplicó el método A a una mezcla de N-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)piridin-2-amina (40 mg, 0,15 mmol), 2-metoxi-5-morfolinoanilina (44 mg, 0,21 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,014 mmol), Xantphos (14 mg, 0,024 mmol) y carbonato de cesio (101 mg, 0,31 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,42 (s ma, 1H), 8,74 (s ma, 1H), 8,29 (dd, J = 1,4, 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,14 (dt, 1H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 3,76-3,73 (s, t, 7H), 3,05 (t, J = 4,4 Hz, 4H); EM (m/z): 446,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 3

- 10 2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbencenosulfonamida

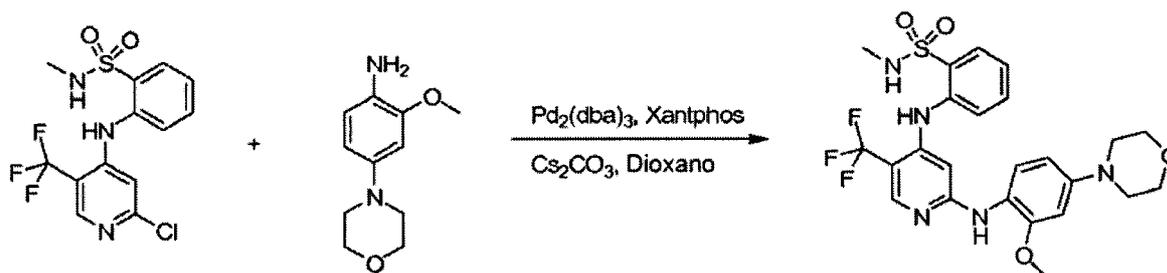


2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbencenosulfonamida



- 15 Se aplicó el método B a una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (40 mg, 0,13 mmol), 2-amino-N-metilbencenosulfonamida (22 mg, 0,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol) y carbonato de cesio (79 mg, 0,24 mmol) en dioxano (3,5 ml).

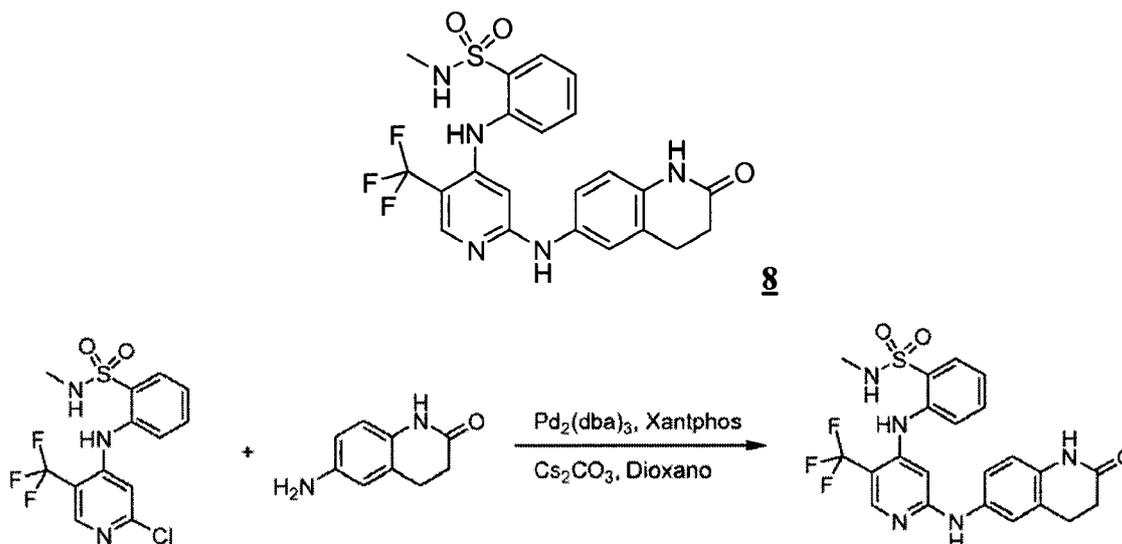
2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbencenosulfonamida



- 5 Se aplicó el método A a una mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbencenosulfonamida (25 mg, 0,068 mmol), 2-metoxi-4-morfolinoanilina (25 mg, 0,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,0098 mmol), Xantphos (9 mg, 0,016 mmol) y carbonato de cesio (48 mg, 0,15 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,75 (s m a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 6,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,11 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,44 (d, J = 4,8 Hz, 3H); EM (m/z): 538,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 4

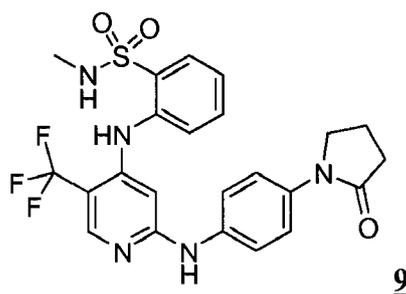
- 10 N-metil-2-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)bencenosulfonamida

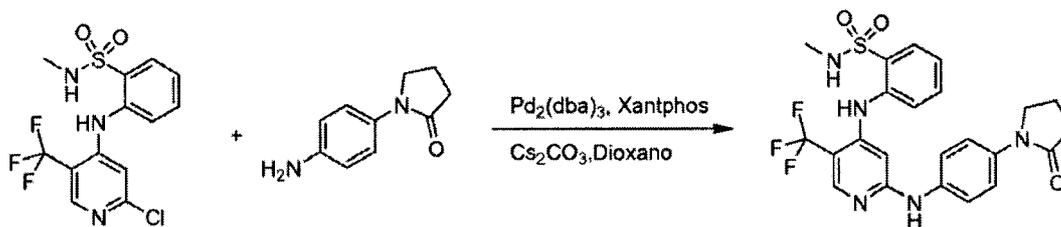


- 15 Se aplicó el método A a una mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbencenosulfonamida (31 mg, 0,085 mmol), 6-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (21 mg, 0,13 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,011 mmol), Xantphos (10 mg, 0,017 mmol) y carbonato de cesio (75 mg, 0,23 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,26 (s, d, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44-2,40 (s, t, 5H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, d₆-DMSO) δ -58,8 (s), -74,7 (s); EM (m/z): 492,1 [M+1]⁺.

- 20 Ejemplo 5

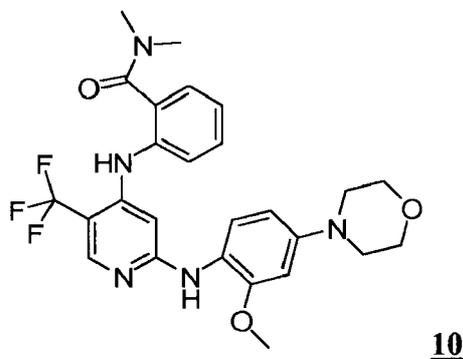
N-metil-2-(2-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)bencenosulfonamida



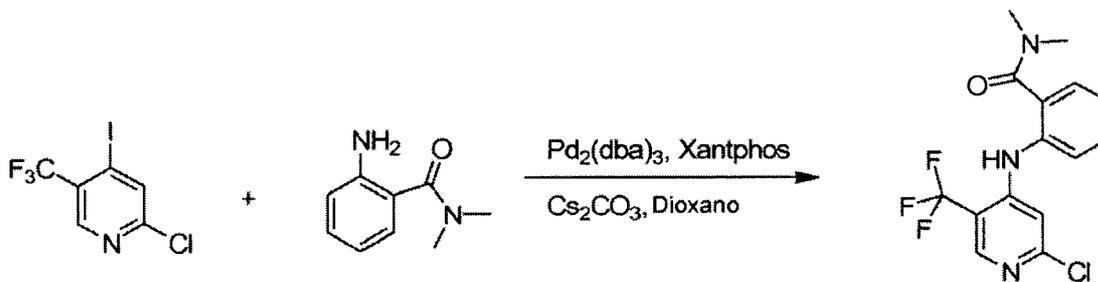


5

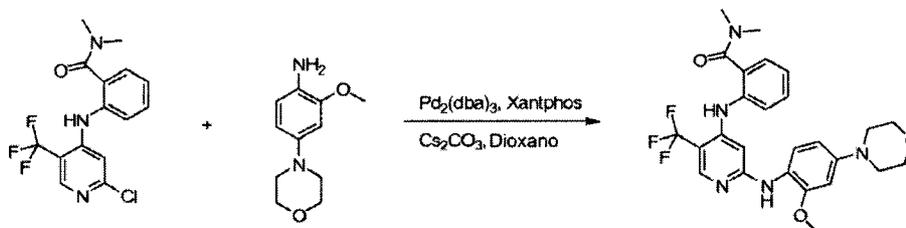
Se aplicó el método D a una mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzenosulfonamida (34 mg, 0,093 mmol), 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (25 mg, 0,14 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0,013 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol) y carbonato de cesio (84 mg, 0,27 mmol) en dioxano (3,5 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,38 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,8, 4,0$ Hz, 2H), 7,56 (s, 4H), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,44 (d, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -58,7 (s, 3F), -74,7 (s, 3F); EM (m/z): 506,15 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 610 2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida

2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida



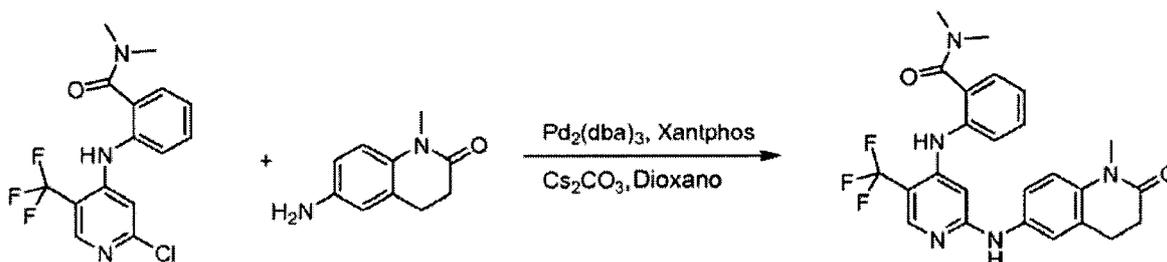
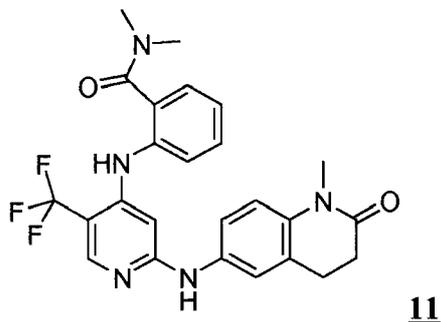
Se aplicó el método B.

15 2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida

20

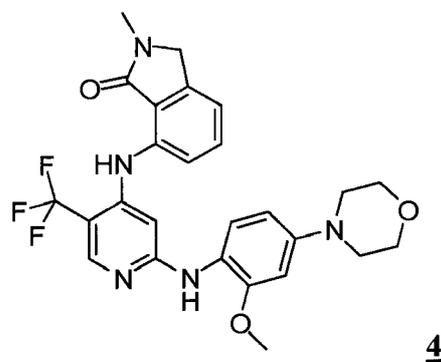
Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H); EM (m/z): 516,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 7

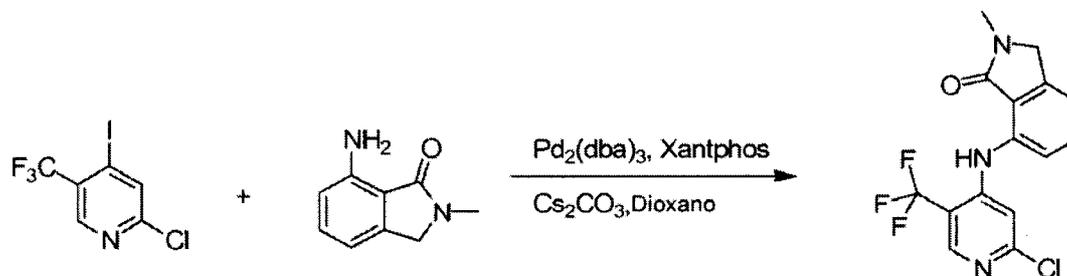
N,N-dimetil-2-(2-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

5

Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,54 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,50 (t, parcialmente cubierto por DMSO, 2H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59,8 (s, 3F), -74,5 (s, 3F); EM (m/z): 484,15 $[\text{M}+1]^+$.

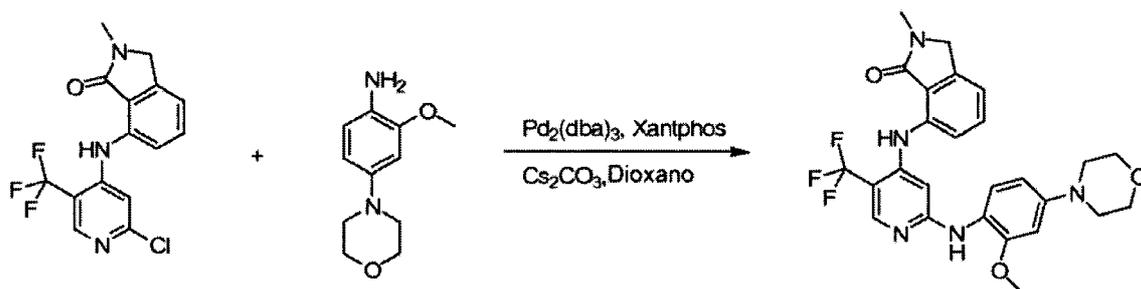
Ejemplo 87-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona

10

7-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona

Se aplicó el método B.

7-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona

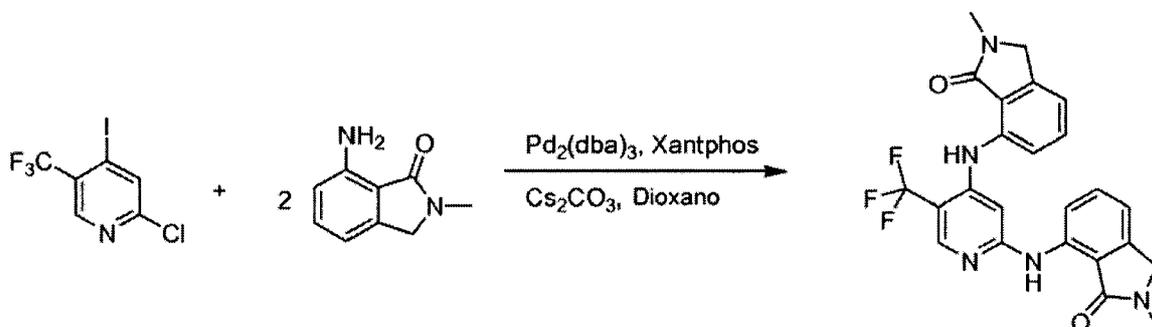
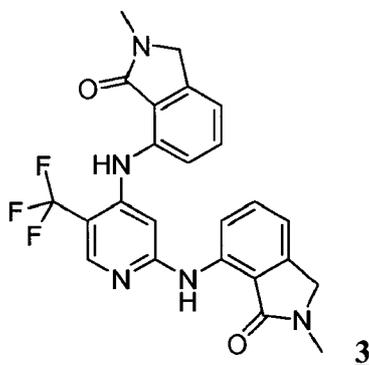


5

Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,90 (s ancho, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 3,05 (s, 3H); EM (m/z): 514,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 9

7,7'-(5-(trifluorometil)piridin-2,4-diil)bis(azanodil)bis(2-metilisoindolin-1-ona)

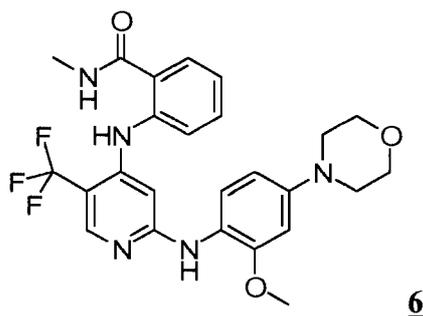


10

Se aplicó el método A. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,07 (s, 6H); EM (m/z): 468,2 $[\text{M}+1]^+$.

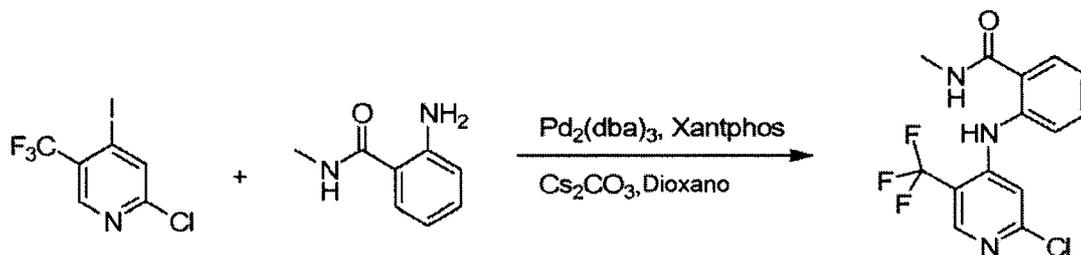
Ejemplo 10

2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



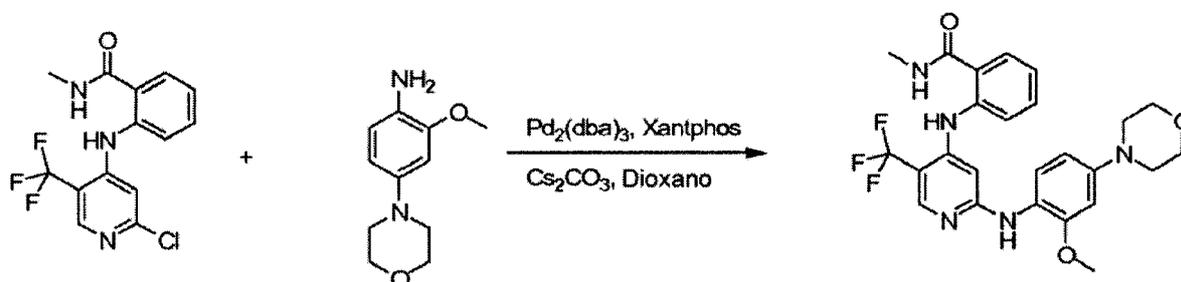
15

2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

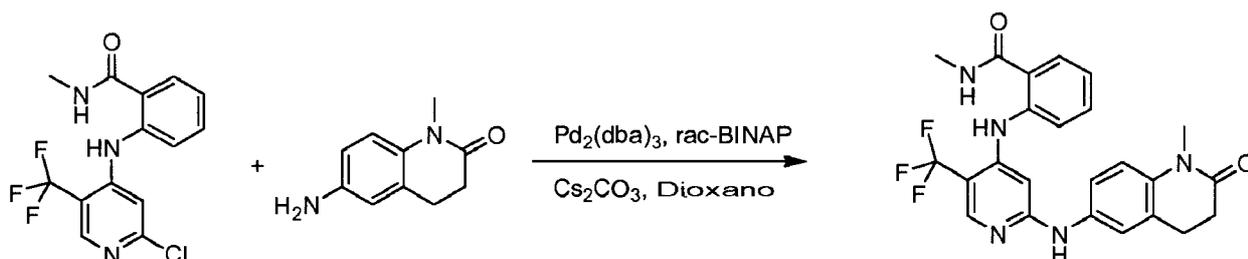
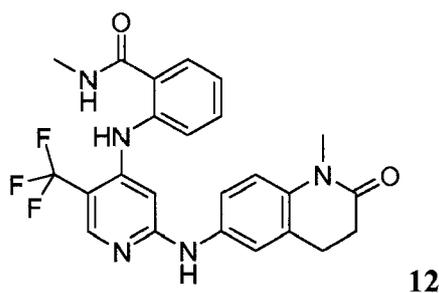


5 Se aplicó el método B a una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (103 mg, 0,34 mmol), 2-amino-N-metilbenzamida (51 mg, 0,34 mmol), Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0,033 mmol), Xantphos (28 mg, 0,014 mmol) y carbonato de cesio (234 mg, 0,72 mmol) en dioxano (4,5 ml).

2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



10 Se aplicó el método C a una mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (23 mg, 0,070 mmol), 2-metoxi-4-morfolinoanilina (23 mg, 0,11 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,0098 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol) y carbonato de cesio (34 mg, 0,10 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,35 (s a, 1H), 9,00 (s ma, 1H), 8,69 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s a, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,52 (dd, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,74 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,13 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,76 (d, J = 4,4 Hz, 3H); EM (m/z): 502,2 [M+1]⁺.

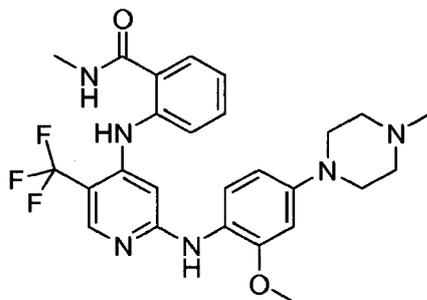
15 Ejemplo 11N-metil-2-(2-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

20 Se aplicó el método C a una mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (32 mg, 0,097 mmol), 6-amino-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (19 mg, 0,11 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,0098 mmol), rac-BINAP (10 mg, 0,016 mmol) y carbonato de cesio (62 mg, 0,19 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 9,37

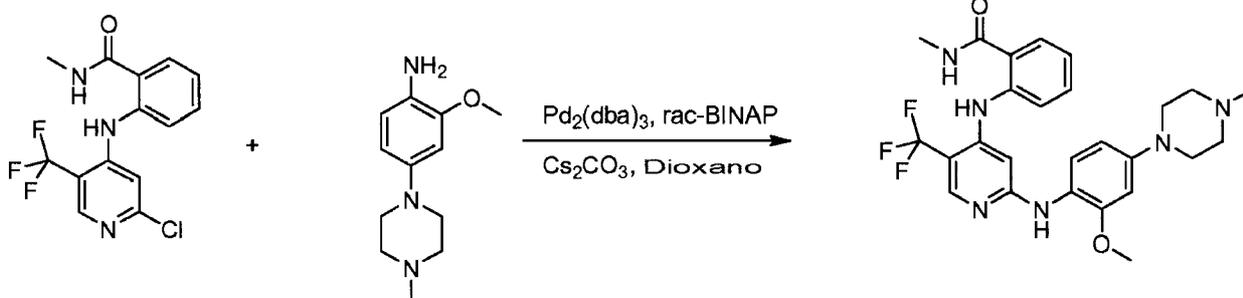
(s a, 1H), 9,69 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,0, 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,15 (dt, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,76 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 2,50 (t, parcialmente cubierto por DMSO, 2H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,4 (s, 3F), -74,6 (s, 3F); EM (m/z): 470,2 $[\text{M}+1]^+$.

5 Ejemplo 12

2-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



13

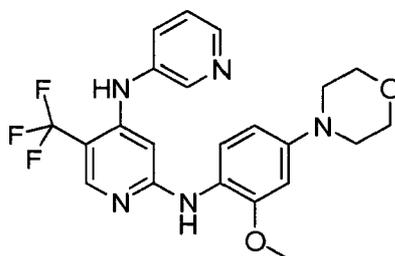


- 10 Se aplicó el método C a una mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (30 mg, 0,091 mmol), 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (40 mg, 0,18 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,012 mmol), rac-BINAP (12 mg, 0,019 mmol) y carbonato de cesio (75 mg, 0,23 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título y un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,35 (s, 1H), 9,80 (s a, 1H), 9,05 (s ma, 1H), 8,69 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,86 (d a, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (d a, 2H), 3,15 (q a, 2H), 2,94 (t a, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); EM (m/z): 515,2 $[\text{M}+1]^+$.

15

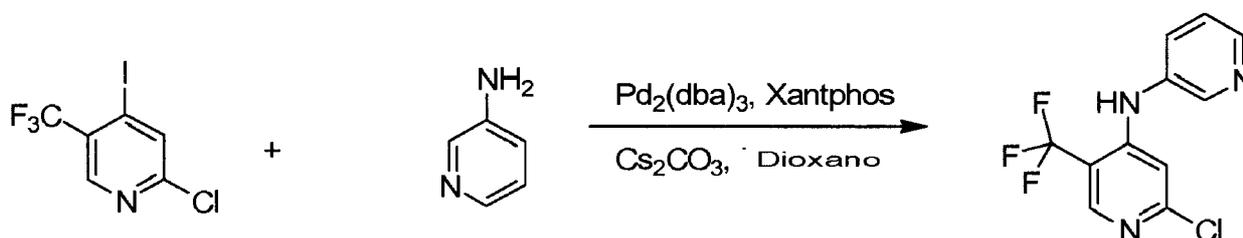
Ejemplo 13

N^2 -(2-metoxi-4-morfolinofenil)- N^4 -(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



14

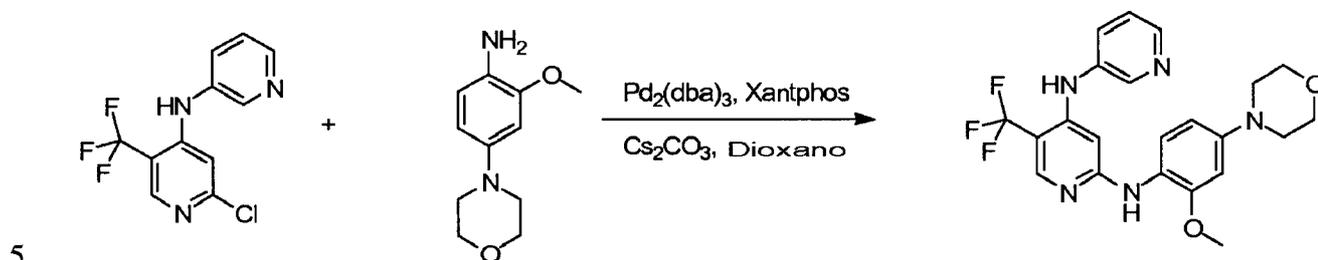
N-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)piridin-3-amina



20

Se aplicó el método B a una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (105 mg, 0,34 mmol), 3-aminopiridina (34 mg, 0,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (20 mg, 0,035 mmol) y carbonato de cesio (225 mg, 0,69 mmol) en dioxano (4,5 ml).

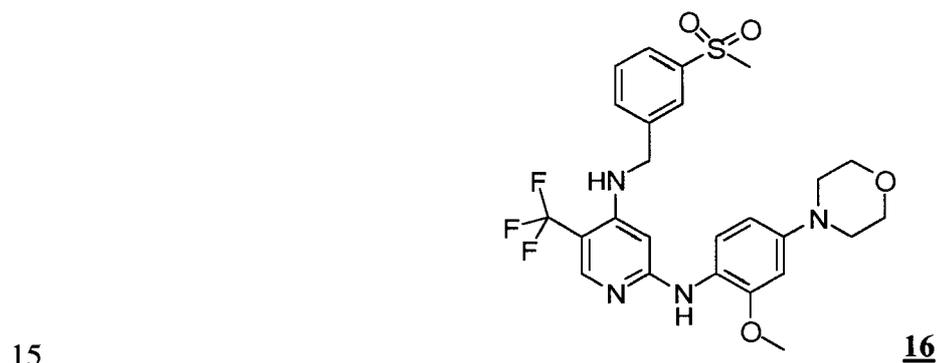
N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



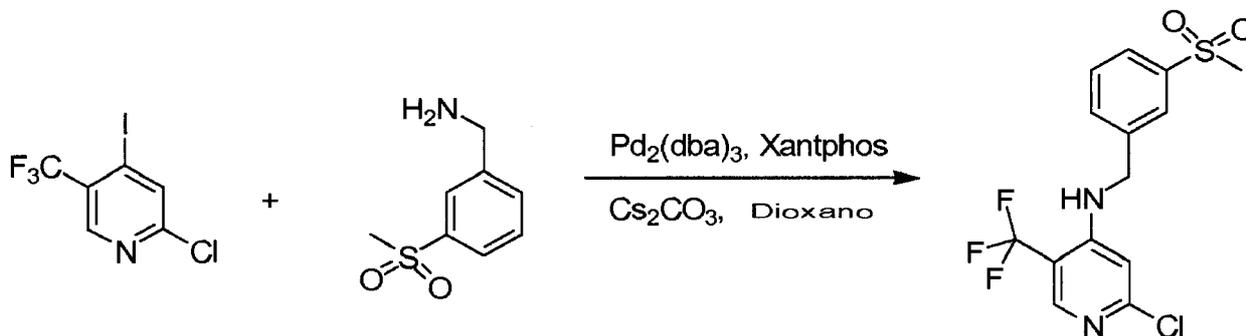
10 Se aplicó el método C a una mezcla de N-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)piridin-3-amina (48 mg, 0,17 mmol), 2-metoxi-4-morfolinoanilina (55 mg, 0,27 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol), Xantphos (24 mg, 0,041 mmol) y carbonato de cesio (121 mg, 0,37 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,42 (s ma, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,15 (t, J = 4,8 Hz, 4H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59,6 (s, 3F), -73,4 (s, 6F); EM (m/z): 446,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 14

N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(3-(metilsulfonil)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina

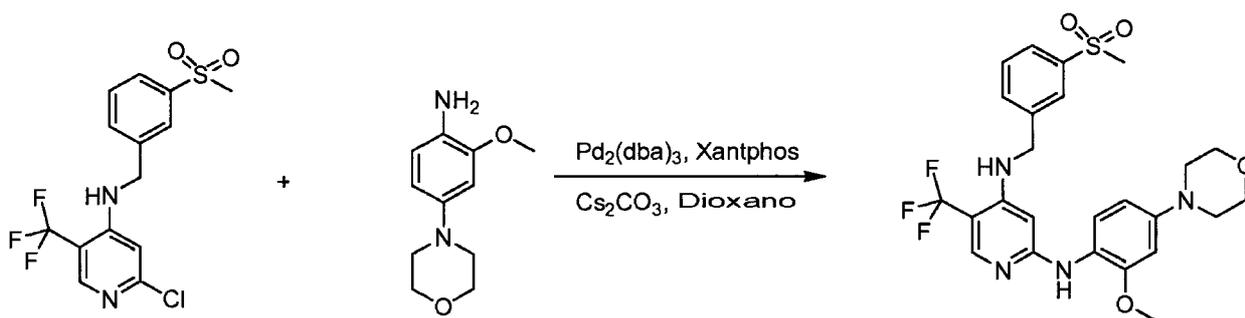


2-cloro-N-(3-(metilsulfonil)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina



Se aplicó el método E.

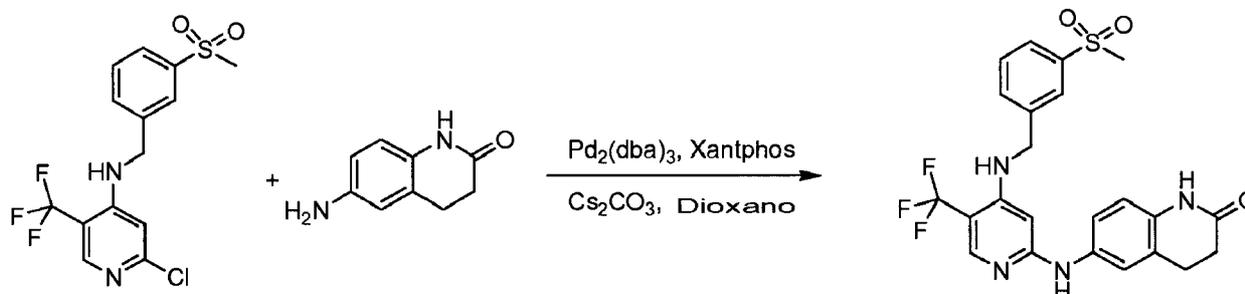
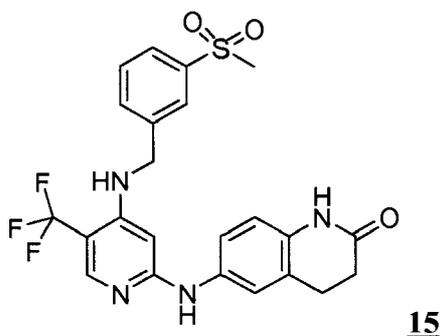
N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(3-(metilsulfonil)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



5 Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,17 (m, 4H); EM (m/z): 537,25 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 15

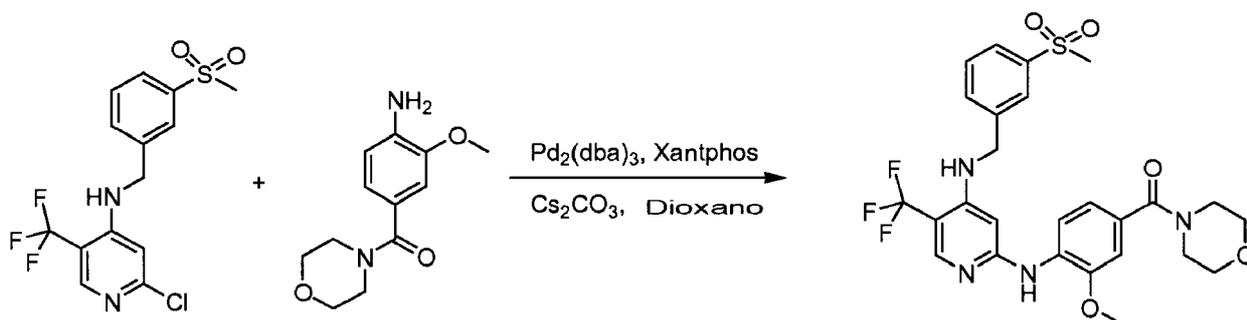
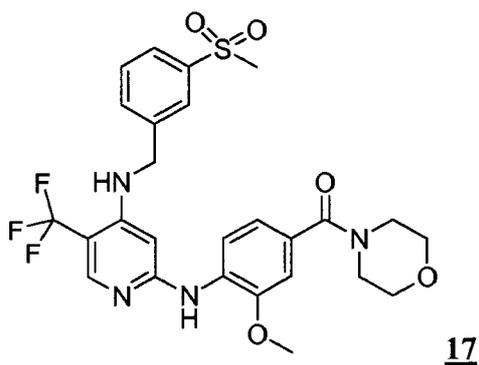
6-(4-(3-(metilsulfonyl)encilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



10 Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,46 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,39 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); EM (m/z): 491,25 $[\text{M}+1]^+$; EM (m/z): 491,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 16

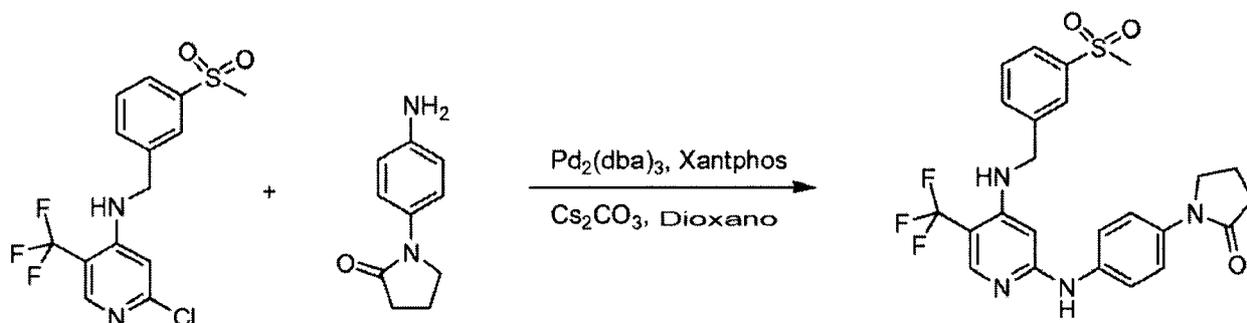
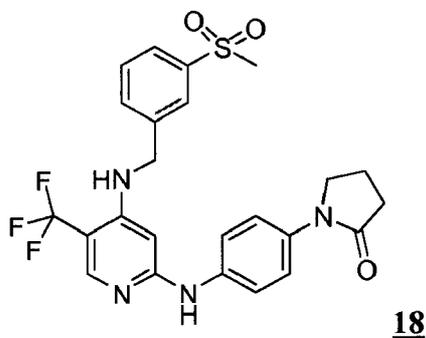
15 (3-metoxi-4-(4-(3-(metilsulfonyl)encilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona



5 Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (m, 8H), 3,21 (s, 3H); EM (m/z): 565,2 $[\text{M}+1]^+$.

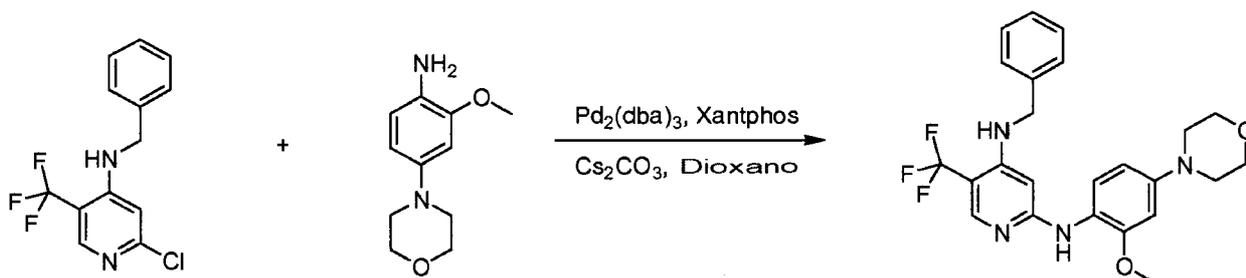
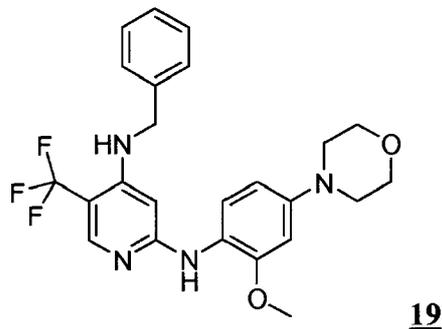
Ejemplo 17

1-(4-(4-(3-(4-(3-(metilsulfonyl)benzylamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)fenil)pirrolidin-2-ona



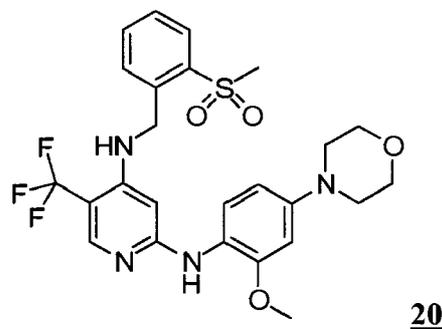
10 Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 2H); EM (m/z): 505,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 18

N⁴-bencil-N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina

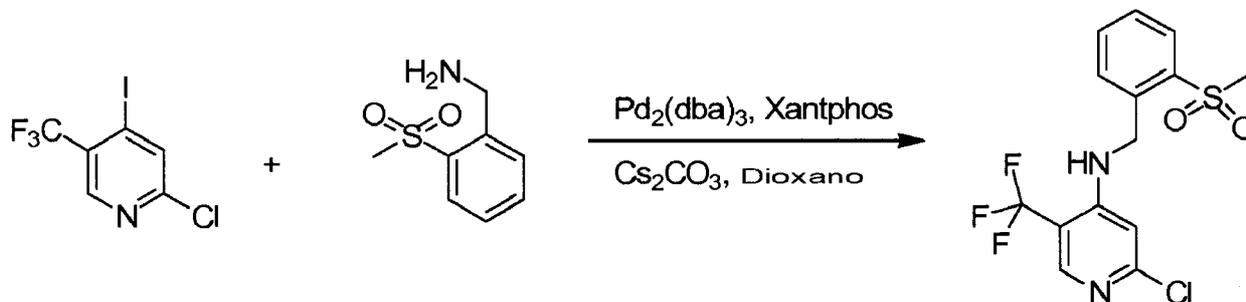
5

Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s ancho, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,51 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (m, 4H); EM (m/z): 459,3 [M+1]⁺.

Ejemplo 19N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(2-(metilsulfonyl)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina

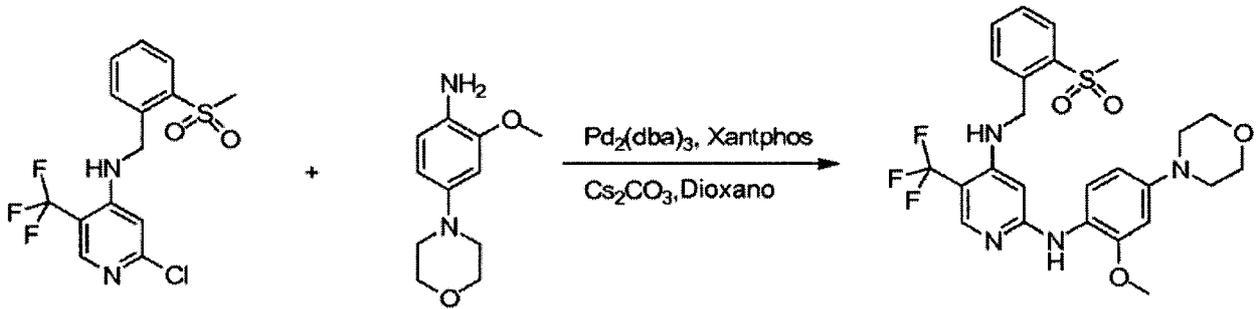
10

2-cloro-N-(2-(metilsulfonyl)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina



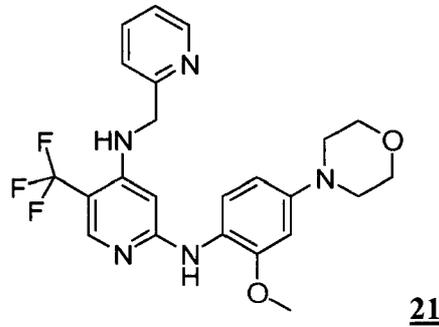
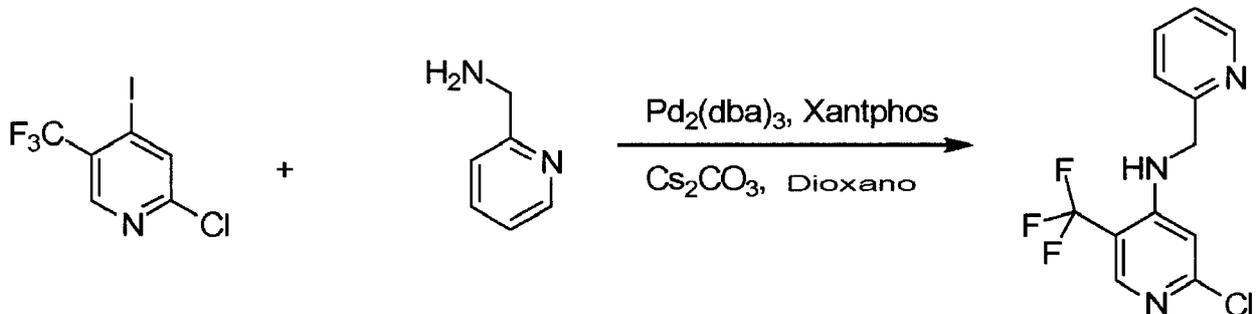
Se aplicó el método E.

N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(2-(metilsulfonyl)bencil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



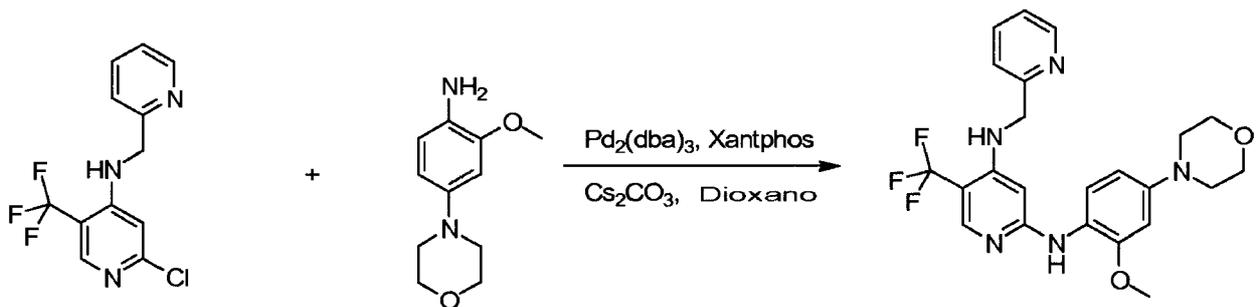
5

Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (m, 4H); EM (m/z): 537,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 20 N^2 -(2-metoxi-4-morfolinofenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina2-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina

10

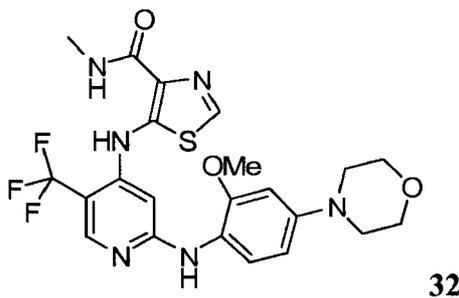
Se aplicó el método E.

 N^2 -(2-metoxi-4-morfolinofenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina

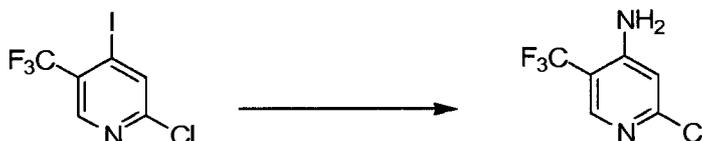
Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de bis-TFA. EM (m/z): 460,3 $[\text{M}+1]^+$.

15

Ejemplo 21

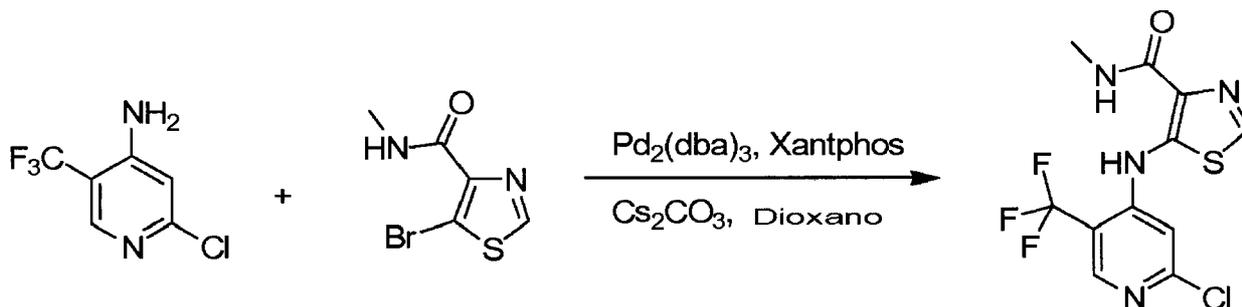
5-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metiltiazol-4-carboxamida

2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-amina



- 5 Se disolvió 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina en amoníaco/metanol 7 M. Se calentó en un sintetizador de microondas Biotage Initiator a 130°C durante 1 h. Se obtuvo una mezcla de productos 2- y 4-sustituídos. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de DCM/MeOH). Se aisló el compuesto del título puro.

5-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metiltiazol-4-carboxamida

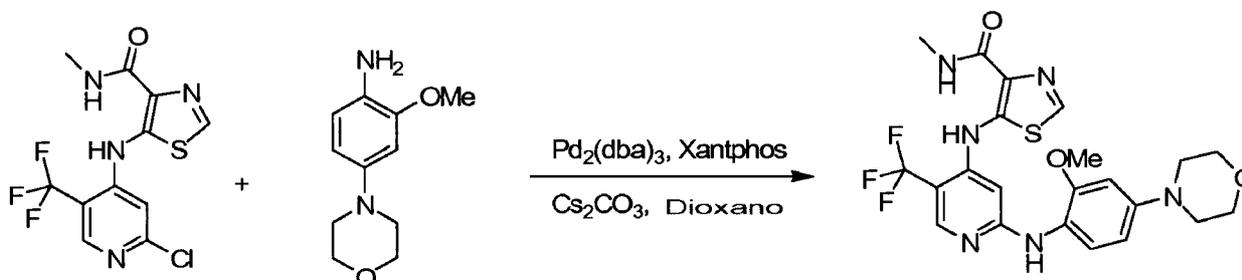


10

Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-amina (41 mg, 0,21 mmol) y 5-bromo-N-metiltiazol-4-carboxamida (54 mg, 0,24 mmol; sintetizado a partir del éster etílico correspondiente), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,021 mmol), Xantphos (37 mg, 0,064 mmol) y carbonato de cesio (138 mg, 0,42 mmol) en dioxano (3,5 ml) en un sintetizador de microondas Biotage Initiator a 140°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido aislado con un rendimiento del 27%.

15

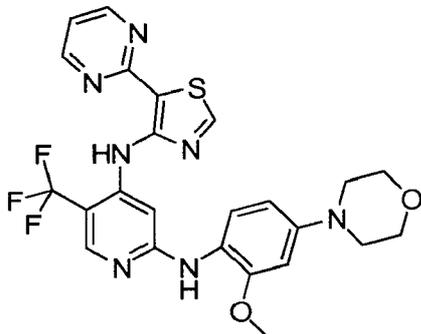
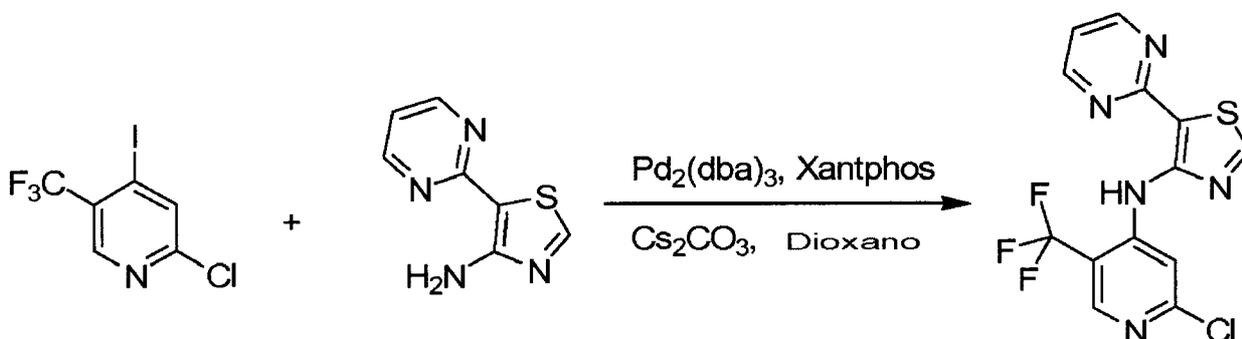
5-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metiltiazol-4-carboxamida



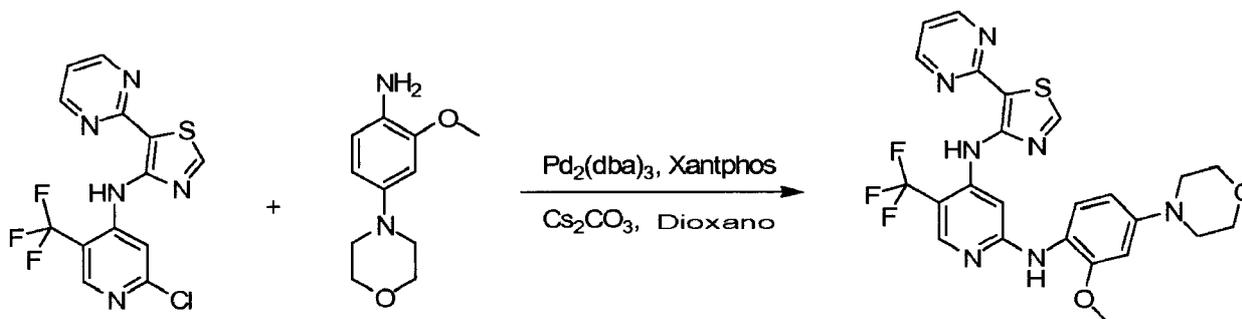
20

Se aplicó el método C. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO al 10%/d₆-DMSO) δ 11,33 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (t a, 4H), 3,12 (t a, 4H), 2,78 (d, 3H); EM (m/z): 509,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 22

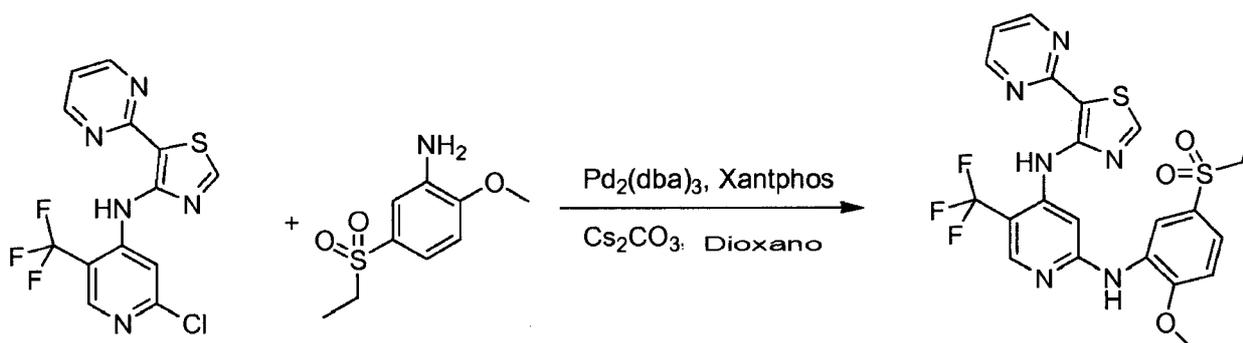
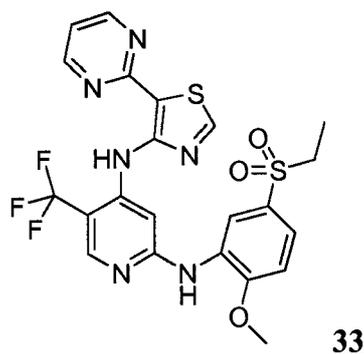
N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina**24**N-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-amina

- 5 Se aplicó el método A a una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (69 mg, 0,22 mmol), 5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-amina (26 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0,019 mmol), Xantphos (14 mg, 0,029 mmol) y carbonato de cesio (97 mg, 0,30 mmol) en dioxano (3,5 ml).

N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina

- 10 Se aplicó el método A a una mezcla de N-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-amina (11 mg, 0,03 mmol), 2-metoxi-4-morfolinoanilina (15 mg, 0,07 mmol), Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0,0088 mmol), Xantphos (7 mg, 0,061 mmol) y carbonato de cesio (97 mg, 0,30 mmol) en dioxano (3,5 ml). Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. ¹H-RMN (400 MHz, 10% DMSO/d₆-DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,7-2,7 (s, 2 t, 11H, recubierto por DMSO y agua); EM (m/z): 530,2 [M+1]⁺.
- 15

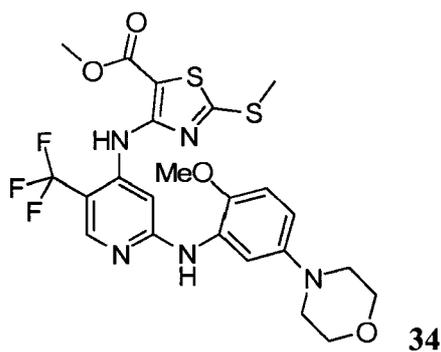
Ejemplo 23N²-(5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil)-N⁴-(5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



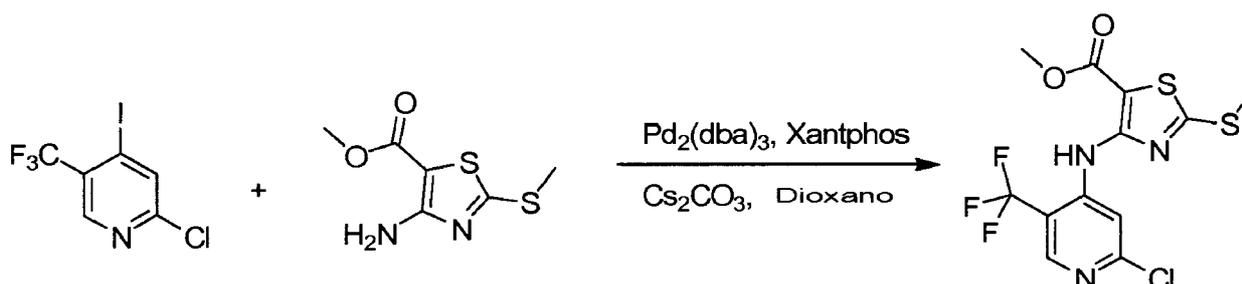
5 Se aplicó el método A a una mezcla de N-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(pirimidin-2-il)tiazol-4-amina (7 mg, 0,019 mmol), 5-(etilsulfonyl)-2-metoxianilina (8 mg, 0,037 mmol), Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,0076 mmol), Xantphos (7 mg, 0,012 mmol) y carbonato de cesio (31 mg, 0,095 mmol) en dioxano (2 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,15 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, d₆-DMSO) δ -60,0 (s), -74,4 (s); EM (m/z): 537,1 [M+1]⁺.

10 Ejemplo 24

4-(2-(2-metoxi-5-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de metilo

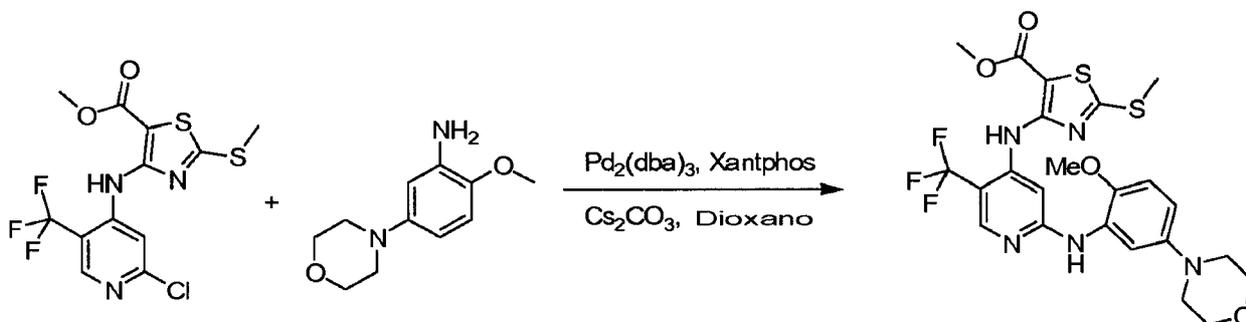


4-(2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de metilo



Se aplicó el método A a una mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (156 mg, 0,51 mmol) y 4-amino-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de metilo (86 mg, 0,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,028 mmol), Xantphos (21 mg, 0,036 mmol) y carbonato de cesio (270 mg, 0,83 mmol) en dioxano (4,5 ml).

4-(2-(2-metoxi-5-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de metilo



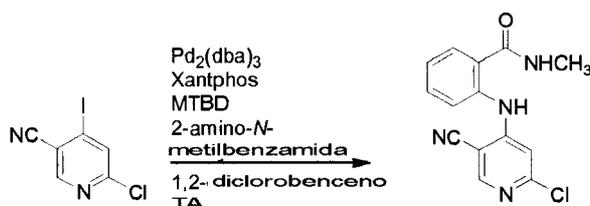
Se aplicó el método A a una mezcla de 4-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de metilo (33 mg, 0,086 mmol), 2-metoxi-5-morfolinoanilina (38 mg, 0,18 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,0098 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol) y carbonato de cesio (58 mg, 0,18 mmol) en dioxano (3,5 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, t, 7H), 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, d₆-DMSO) δ -58,6 (s, 3F), -74,2 (s, 3F); EM (m/z): 556,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 25

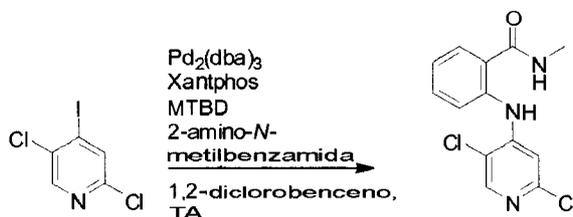
Procedimiento general para la aminación de Buchwald Hartwig de yodopiridinas

A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con la yodopiridina apropiada (1 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05 eq.), Xantphos (0,05 eq.) y 2-amino-N-metilbenzamida (1,05 eq.), se le añadió 1,2-diclorobenceno seguido por la adición de MTBD (2 equivalentes). Se tapó el matraz de fondo redondo con un septo de caucho y se purgó argón a través de la disolución durante 30 min. Se evaporaron los compuestos volátiles y se sometió el producto bruto a HPLC preparativa proporcionando el producto deseado. Se prepararon los siguientes compuestos mediante este procedimiento:

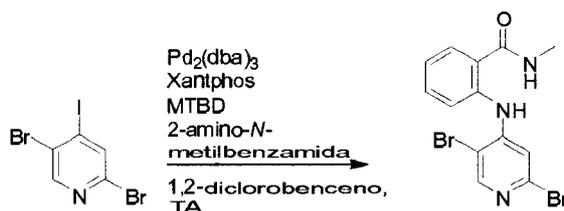
2-(2-cloro-5-cianopiridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

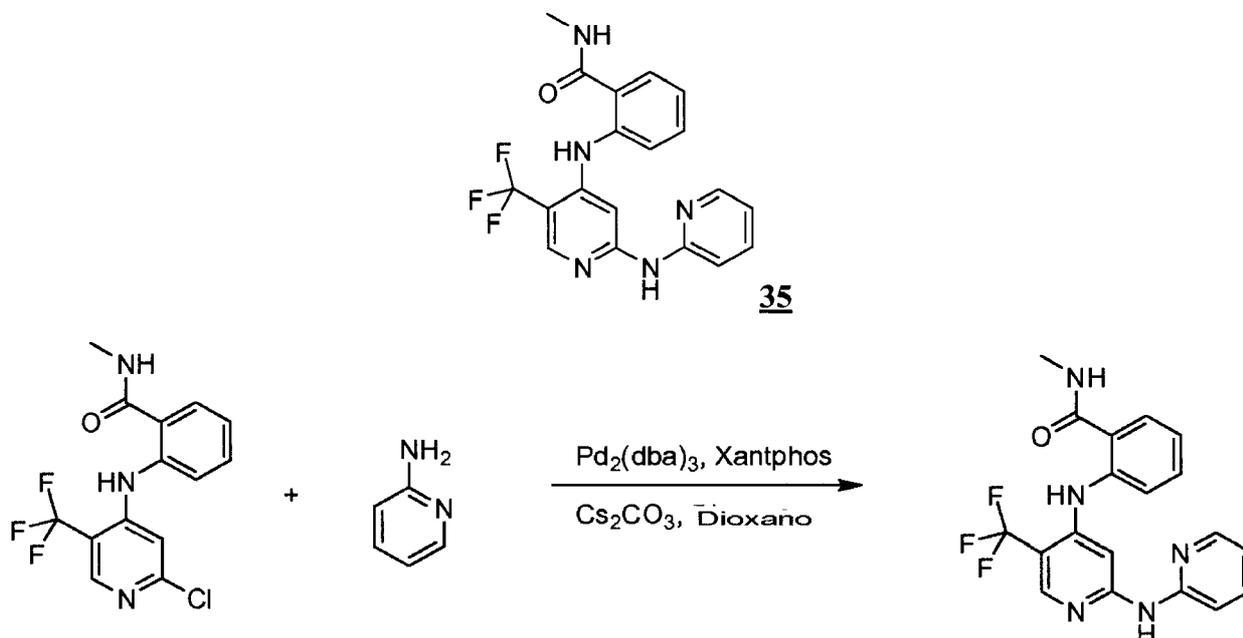


2-(2,5-dicloropiridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

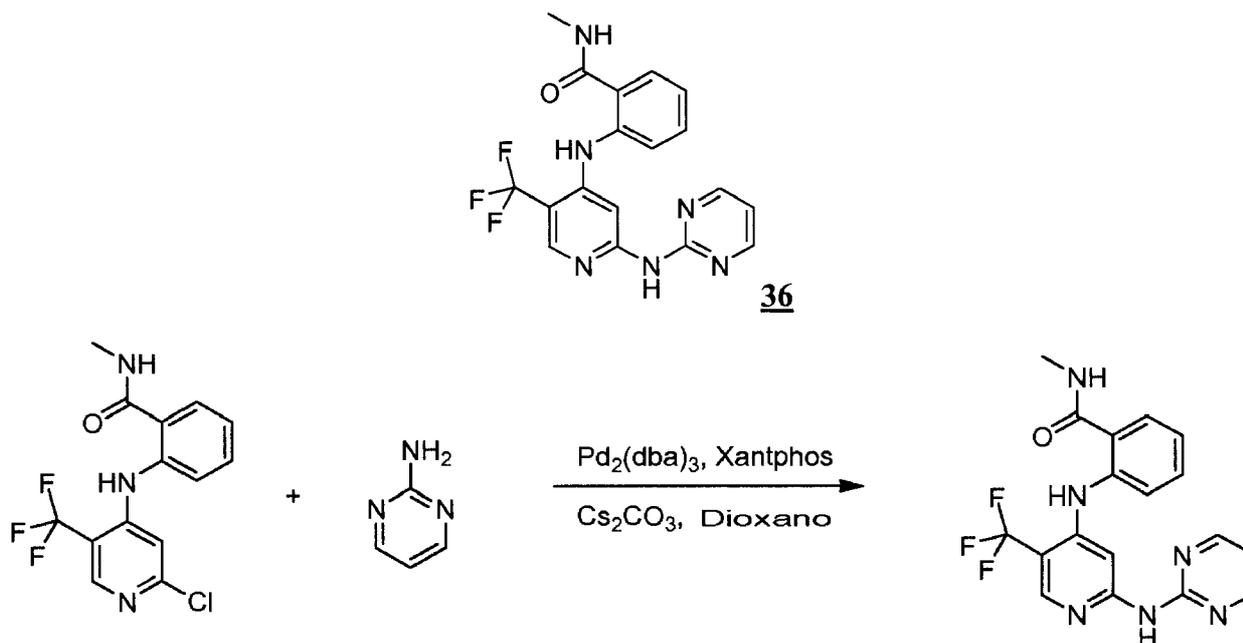


2-(2,5-dibromopiridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



Ejemplo 26N-Metil-2-(2-(piridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

- 5 Se aplicó el método C a la mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (48 mg, 0,15 mmol), 2-aminopiridina (20 mg, 0,21 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (11 mg, 0,019 mmol) y carbonato de cesio en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,97 (s a, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,74 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 1,1, 5,2 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 0,9, 8,2 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 4,6 Hz, 3H); EM (m/z): 388,1 [M+1]⁺.
- 10

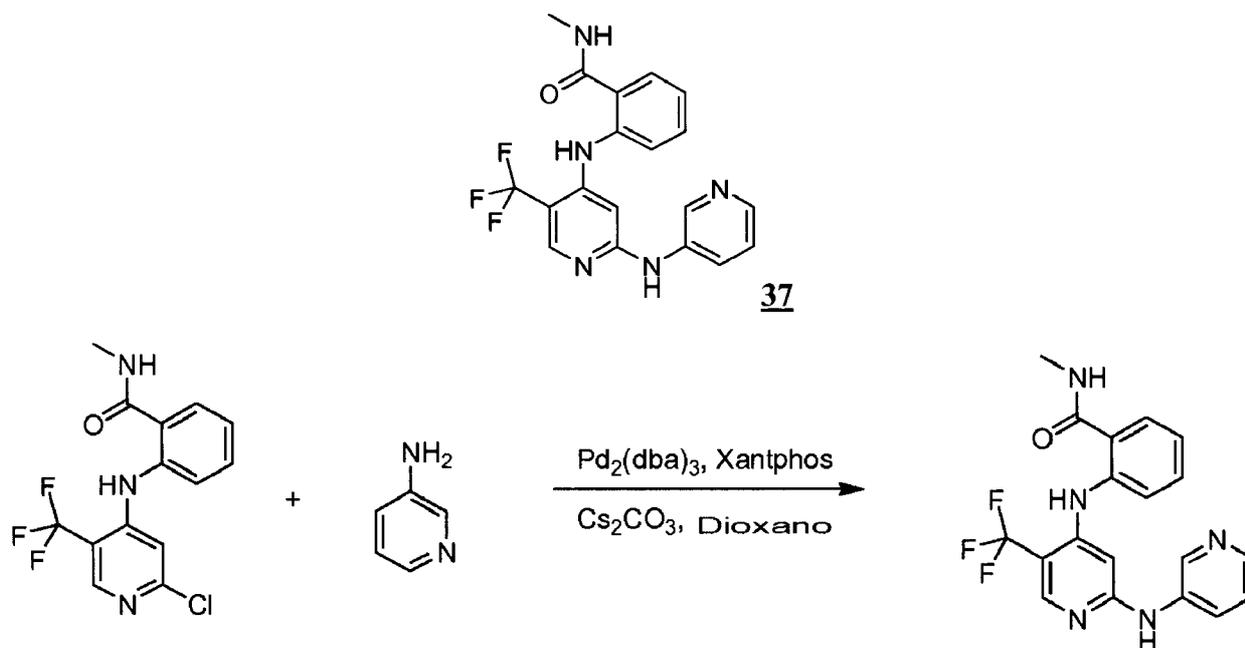
Ejemplo 27N-Metil-2-(2-(pirimidin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

- 15 Se aplicó el método C a la mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (41 mg, 0,12 mmol), 2-aminopirimidina (20 mg, 0,21 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (11 mg, 0,019 mmol) y

5 carbonato de cesio (75 mg, 0,23 mmol) en dioxano (3,5 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,09 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,76 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 0,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (dt, $J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -60,8 (s, 3F), -74,4 (s, 3F); EM (m/z): 389,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 28

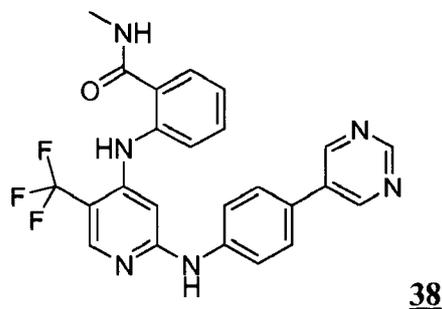
N-Metil-2-(2-(piridin-3-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

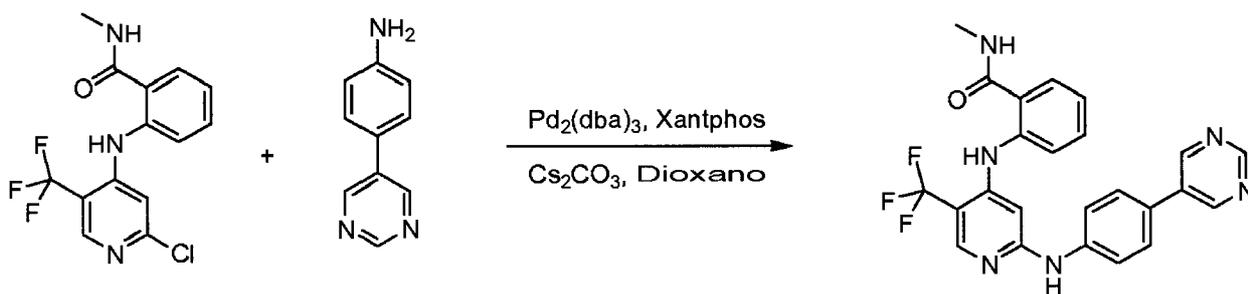


10 Se aplicó el método C a la mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (42 mg, 0,13 mmol), 3-aminopiridina (17 mg, 0,18 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (11 mg, 0,019 mmol) y
 15 carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) en dioxano (3,0 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,33 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,30 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,72 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,40-8,36 (m, 3H), 7,81 (dd, $J = 5,3, 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 0,9, 8,2$ Hz, 1H), 7,54 (dt, $J = 1,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59,8 (s, 3F), -74,5 (s, 4,4F); EM (m/z): 388,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 29

N-Metil-2-(2-(4-(pirimidin-5-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

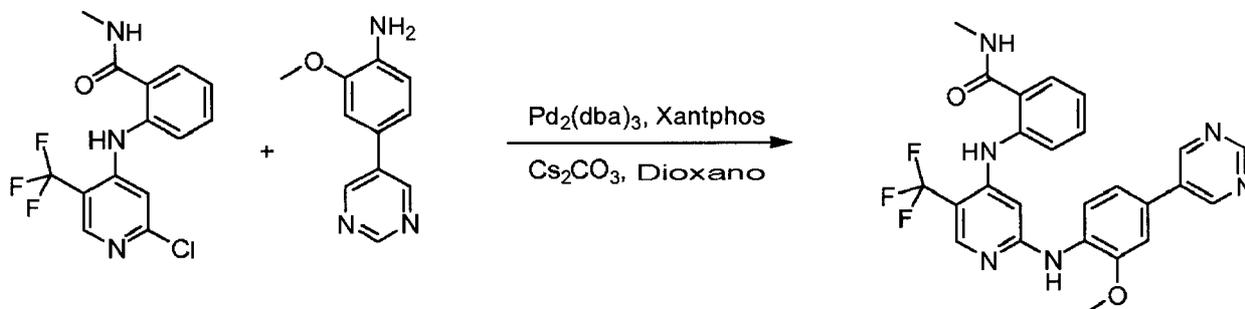
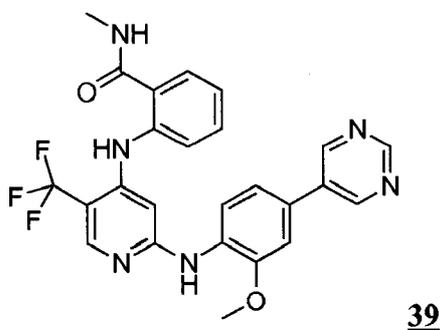




5 Se aplicó el método C. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,26 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,70 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 5H), 6,20 (dd, $J = 0,9, 8,2$ Hz, 1H), 7,55 (dt, $J = 1,3, 7,7$ Hz, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,4 (s, 3F), -74,6 (s, 3F); EM (m/z): 465,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 30

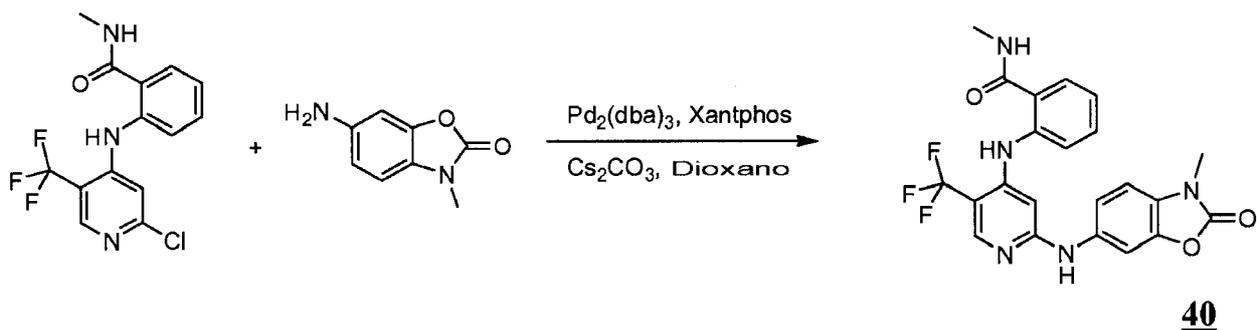
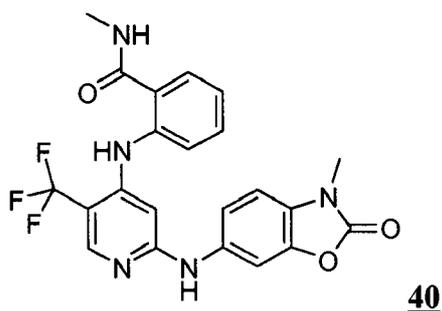
2-(2-(2-Metoxi-4-(pirimidin-5-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



10 Se aplicó el método C a la mezcla de 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (42 mg, 0,13 mmol), 2-metoxi-4-(pirimidin-5-il)anilina (33 mg, 0,16 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol) y carbonato de cesio (84 mg, 0,26 mmol) en dioxano (3,5 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,69 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H); EM (m/z): 495,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 31

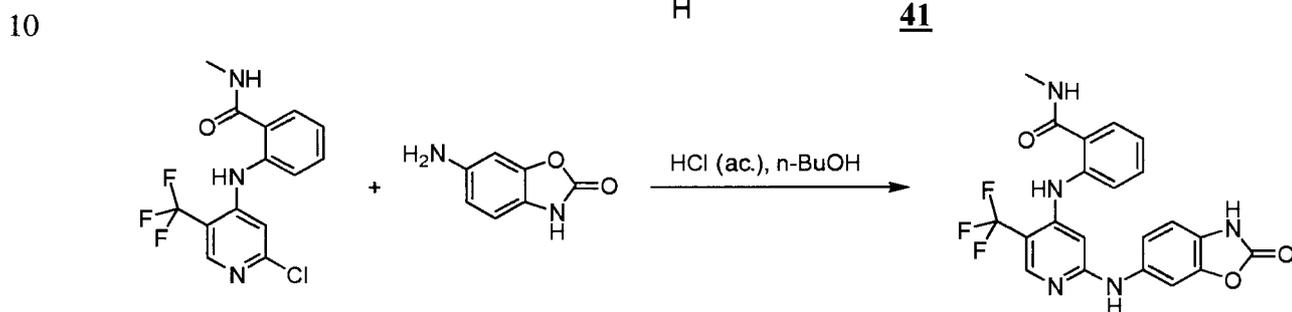
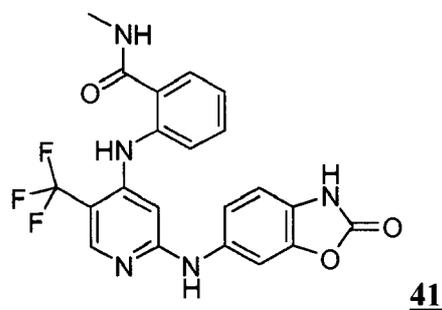
N-Metil-2-(2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



5 Se aplicó el método C. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,30 (s, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,70 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 0,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,52 (dt, $J = 1,3, 7,8$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 1,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,5 (s, 3F), -74,8 (s, 3F); EM (m/z): 458,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 32

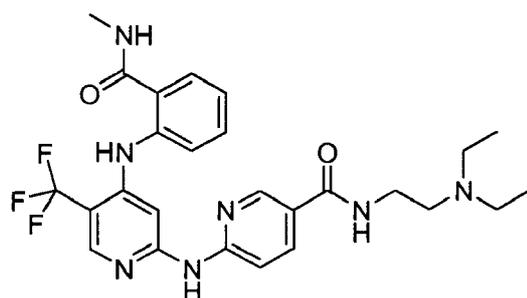
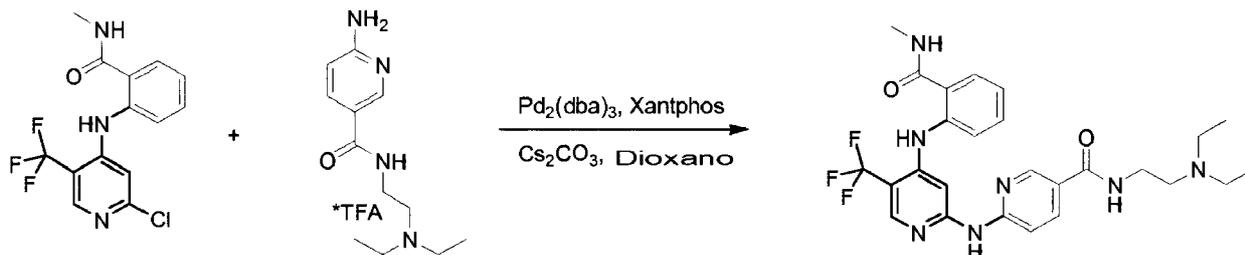
N-Metil-2-(2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamid



15 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,48 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,69 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 8,2$ Hz, 1H), 7,51 (dt, $J = 1,3, 7,8$ Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,3 (s, 3F), -74,4 (s, 3F); EM (m/z): 444,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 33

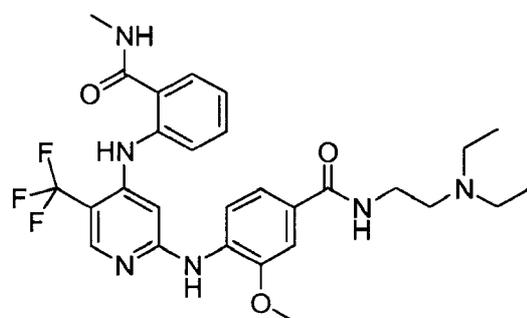
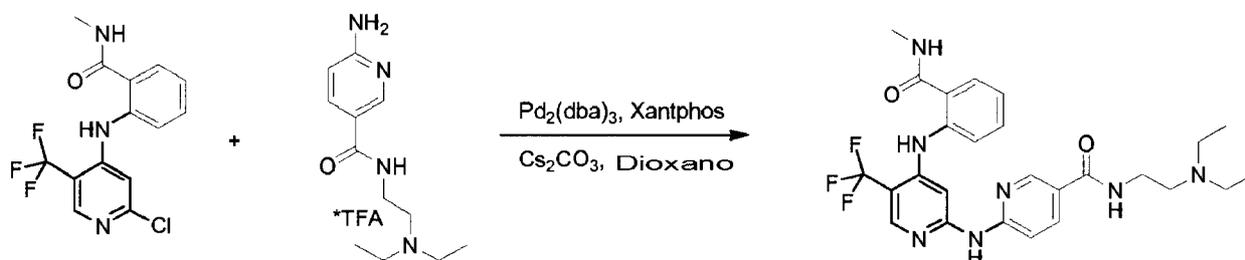
N-(2-(Dietilamino)etil)-6-(4-(2-(metilcarbamoil)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)nicotinamid

**42**

Se aplicó el método C a la mezcla de 2-(2-(2-(4-(3-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida (41 mg, 0,12 mmol), 6-amino-N-(2-(dietilamino)etil)nicotinamida, sal de TFA (63 mg, 0,18 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,020 mmol), Xantphos (17 mg, 0,029 mmol) y carbonato de cesio (133 mg, 0,41 mmol) en dioxano (4,0 ml). Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 10,45 (s a, 1H), 9,19 (s a, 1H), 8,74-8,69 (m, 1H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 3,60 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,26-3,18 (m, 6H), 2,78 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 6H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59,9(s, 3F), -74,2 (s, 6F); EM (m/z): 530,2 [M+1]⁺.

Ejemplo 34

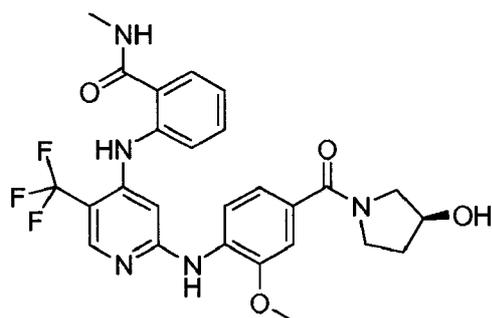
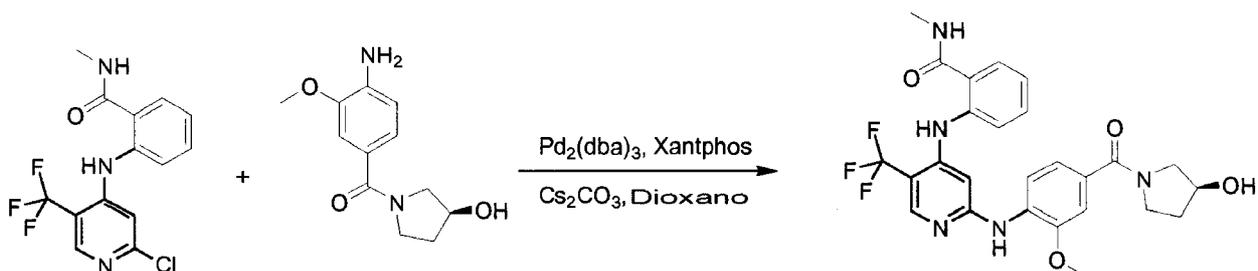
N-(2-(Diethylamino)etil)-3-metoxi-4-(4-(2-(metilcarbamoil)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)benzamida

**43**

Se aplicó el método D. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN-d₃) δ 10,47 (s ancho, 1H), 10,19 (s ancho, 1H), 9,94 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 3,29 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 3,24-3,17 (m, 4H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 6H); ESI-EM (m/z): 559,1 (M+1).

Ejemplo 35

(S)-2-(2-(4-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

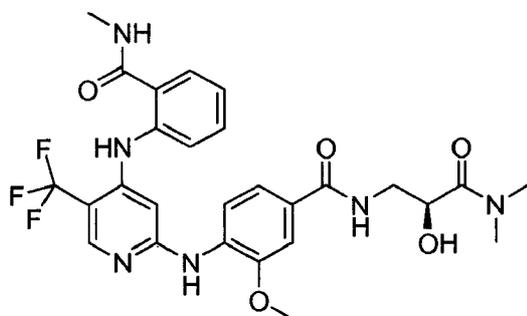
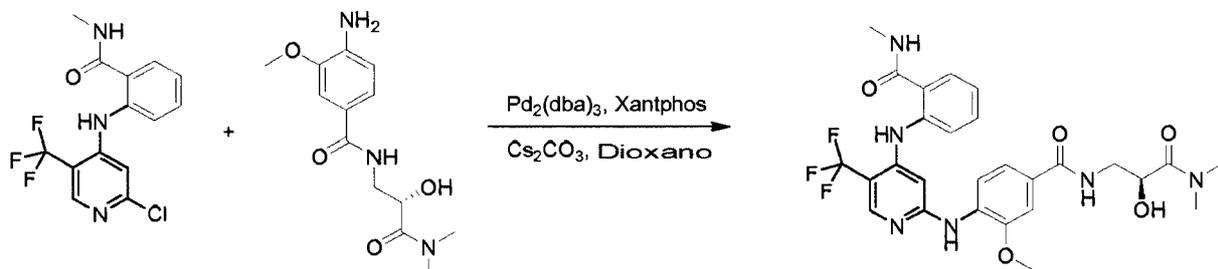
**44**

5

Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$) δ 10,48 (s, 1H), 10,11 (s ancho, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,22-7,10 (m, 4H), 6,47 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,44, 4,33 (2s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67-3,54 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 530,1 (M+1).

Ejemplo 36

(S)-N-(3-(Dimetilamino)-2-hidroxi-3-oxopropil)-3-metoxi-4-(4-(2-(metilcarbamoil)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)benzamida

**45**

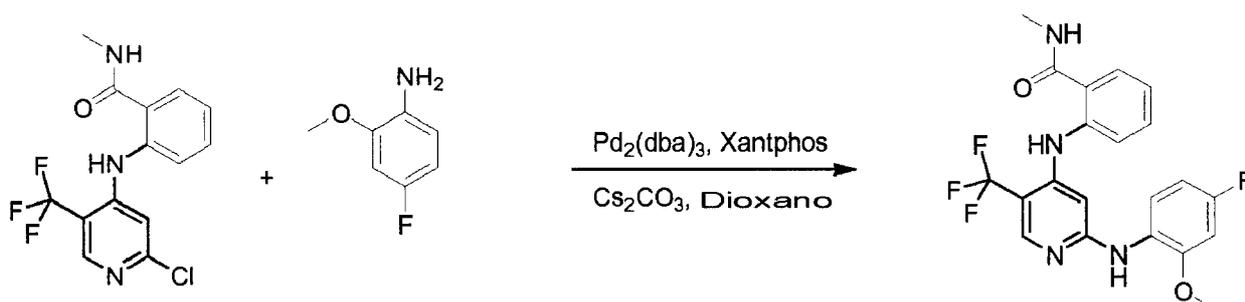
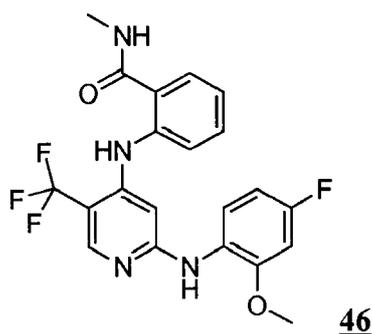
10

15

Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 8,71-8,69 (m, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,15 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 575,11 (M+1).

Ejemplo 37

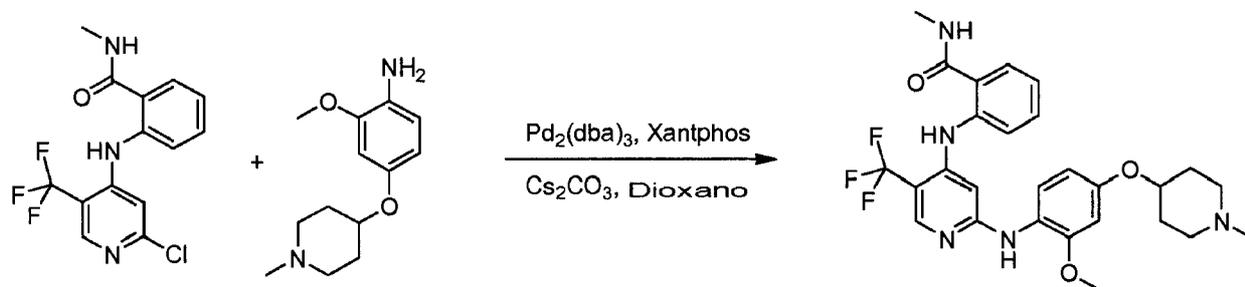
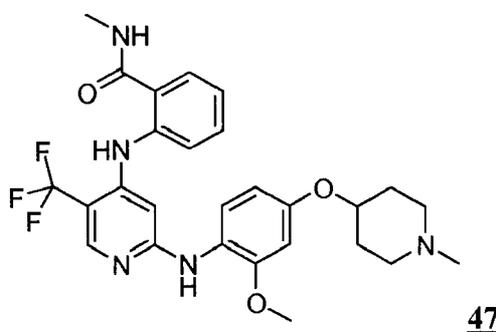
2-(2-(4-Fluoro-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



5 Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 9,02 (s ancho, 1H), 8,71-8,68 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,01 (dd, $J = 11,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (td, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 435,1 ($M+1$).

Ejemplo 38

2-(2-(2-Metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

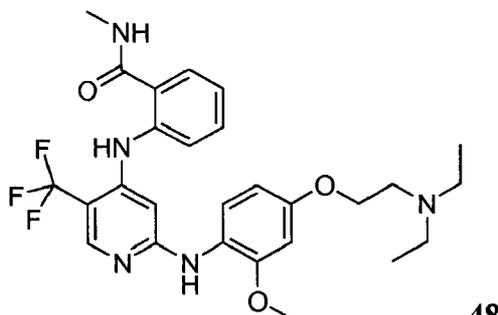
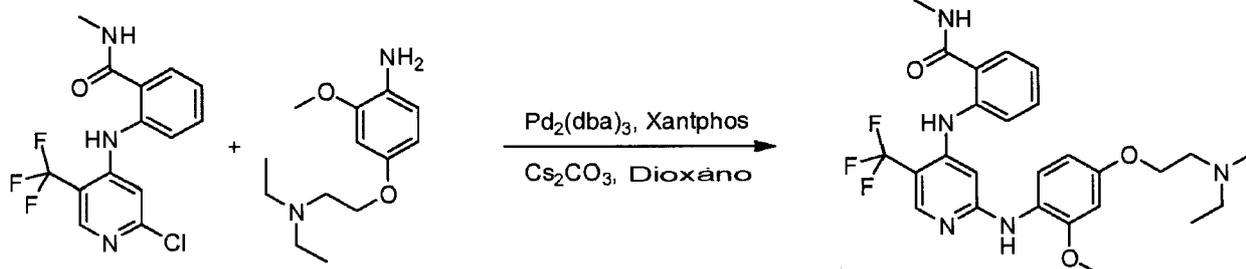


10

15

Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 9,47 (s ancho, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 8,51 (s ancho, 1H), 8,16(s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,09 (td, $J = 7,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,63-6,55 (m, 2H), 4,70-4,44 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,21-3,04 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 12,8$ Hz, 4,8 Hz, 3H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,27-2,32 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H); ESI-EM (m/z): 530,25 ($M+1$).

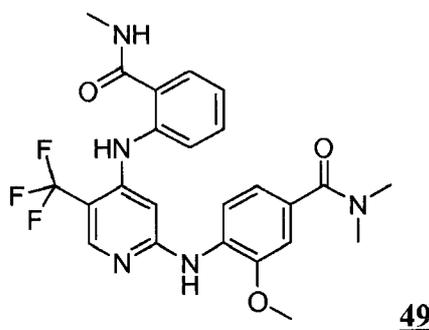
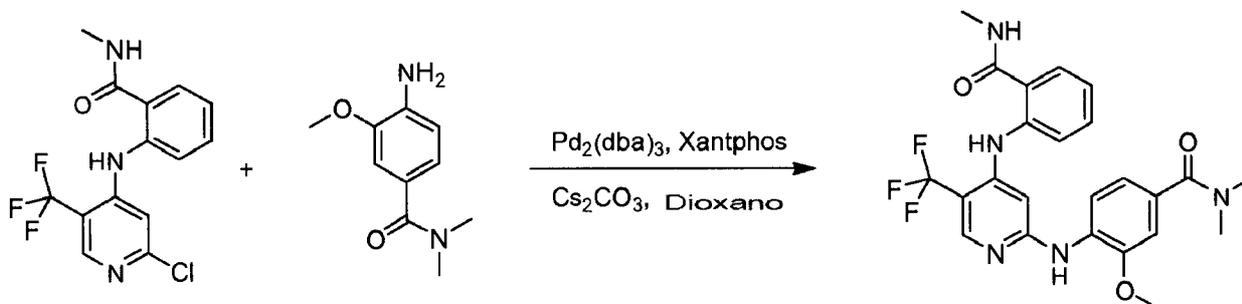
Ejemplo 39

2-(2-(4-(2-(Dietilamino)etoxi-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida**48**

- 5 Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 9,40 (s ancho, 1H), 8,72 (s ancho, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,12 (td, $J = 7,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,29-3,18 (m, 4H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); ESI-EM (m/z): 532,2 (M+1).

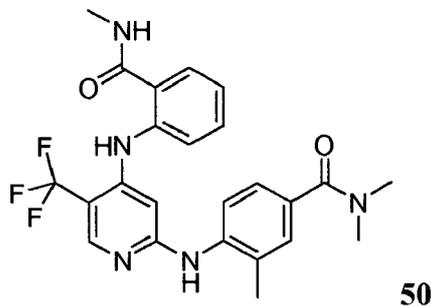
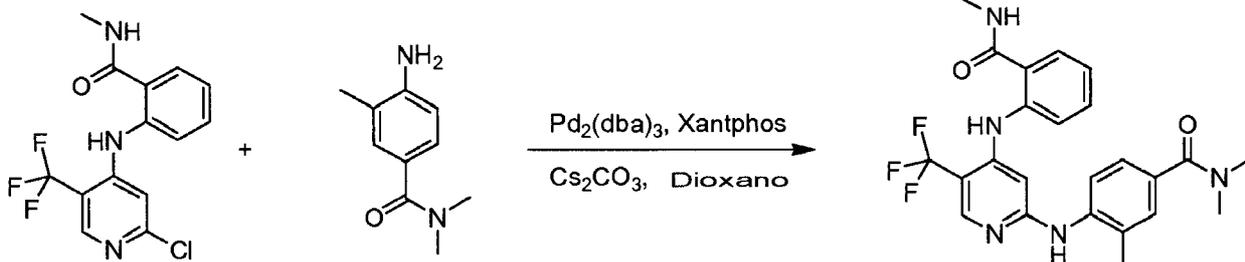
Ejemplo 40

- 10 3-Metoxi-N,N-dimetil-4-(4-(2-(metilcarbamoyl)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)benzamida

**49**

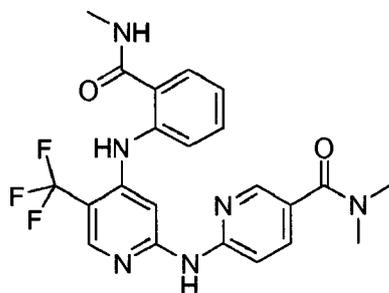
- 15 Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 8,69 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,6$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 488,2 (M+1).

Ejemplo 41

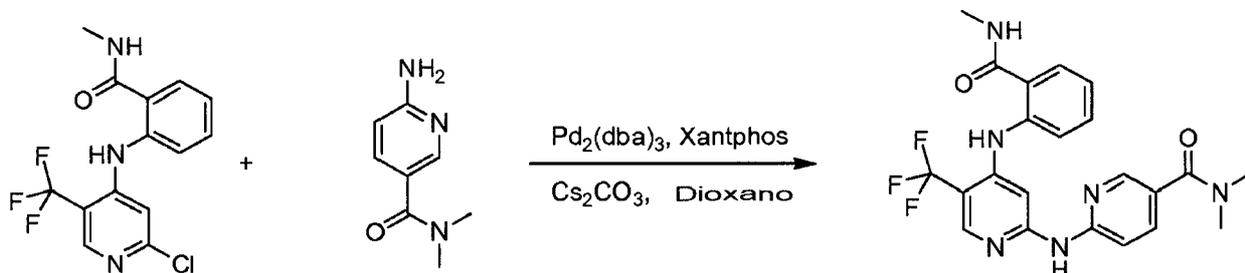
N,N,3-Trimetil-4-(4-(2-(metilcarbamoil)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)benzamida**50**

5

Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 9,00 (s ancho, 1H), 8,69 (q, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (td, $J = 7,2$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (td, $J = 7,4$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,94 (s, 6H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,22 (s, 3H); ESI-EM (m/z): 472,1 (M+1).

Ejemplo 42N,N-Dimetil-6-(4-(2-(metilcarbamoil)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)nicotinamida**51**

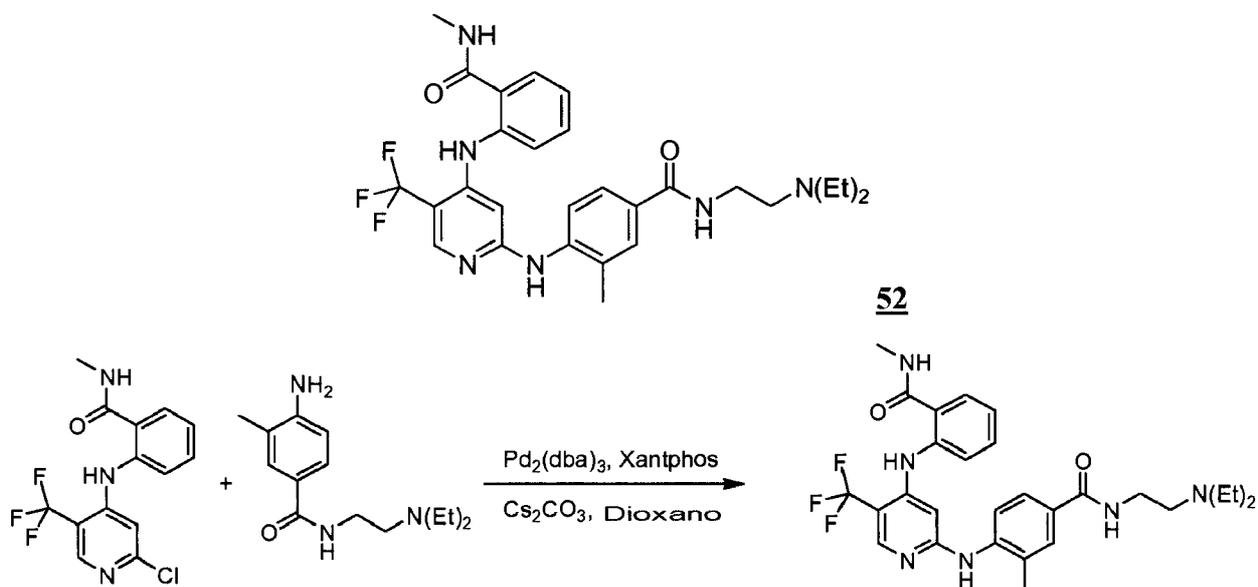
10



15

Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s ancho, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,73 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59 (td, $J = 7,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 459,15 (M+1).

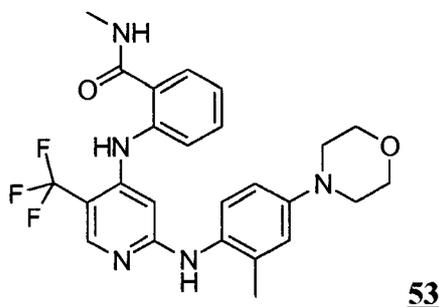
Ejemplo 43N-(2-(Dietilamino)etil)-3-metil-4-(4-(2-(metilcarbamoil)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)benzamida



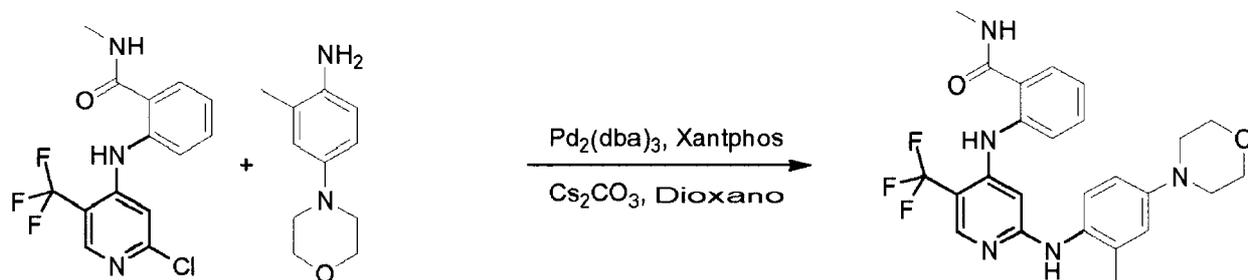
5 Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,65 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,66 (dd, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,5 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (td, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,13 (td, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,59 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,26-3,18 (m, 6H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); ESI-EM (m/z): 543,2 (M+1).

Ejemplo 44

N-Metil-2-(2-(2-(4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



10

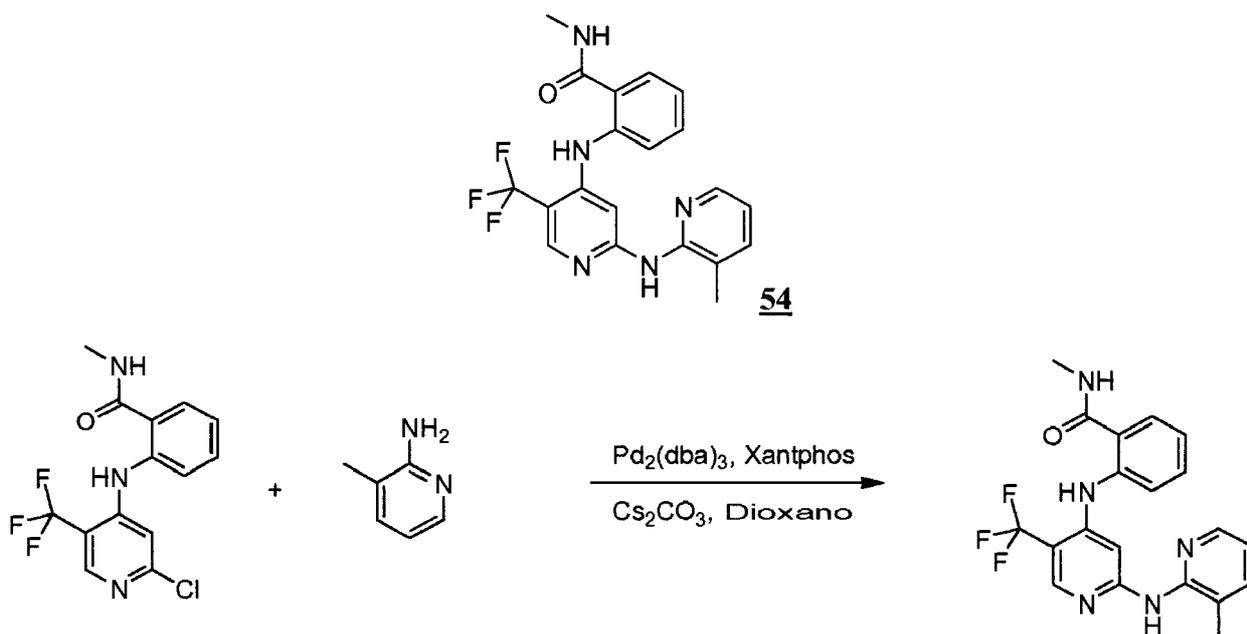


15

Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 8,71 (q, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,73 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,13 (s, 3H); ESI-EM (m/z): 486,2 (M+1).

Ejemplo 45

N-Metil-2-(2-(3-(2-metilpiridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

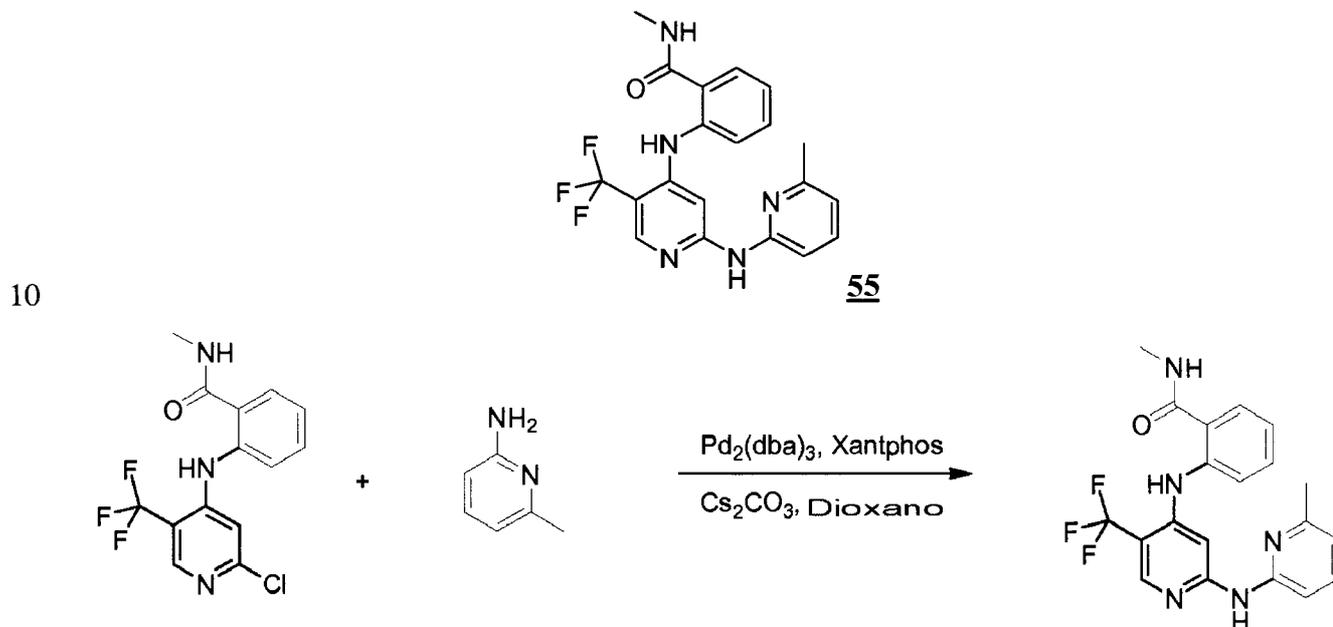


Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,57 (s, 1H), 9,69 (s a, 1H), 8,75 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,86 (d a, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 1,1, 7,9$ Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,35 (s, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -60,6 (s a, 3F), -73,8 (s, 3F); EM (m/z): 402,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 46

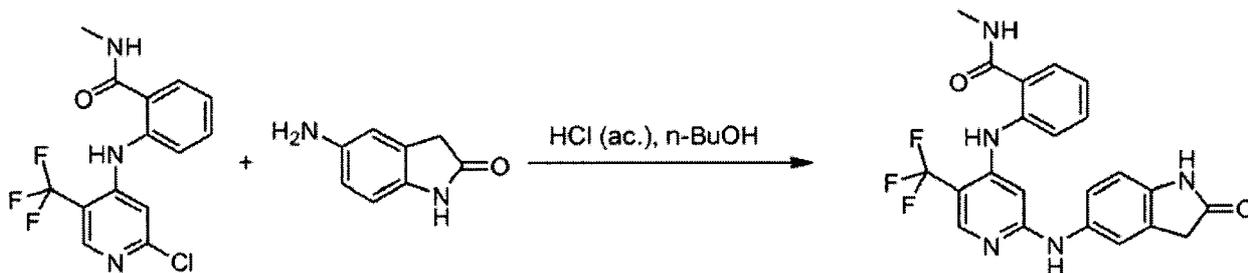
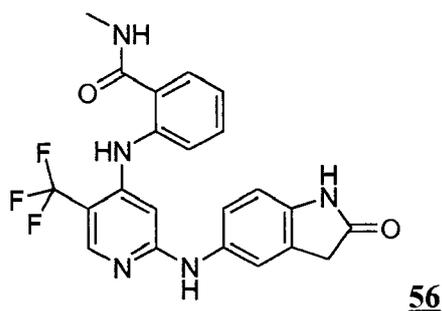
N-metil-2-(2-(6-metilpiridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



10
15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,76 (s a, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,74 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 4H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,43 (s, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -60,4 (s a, 3F), -74,3 (s, 3F); EM (m/z): 402,2 $[\text{M}+1]^+$.

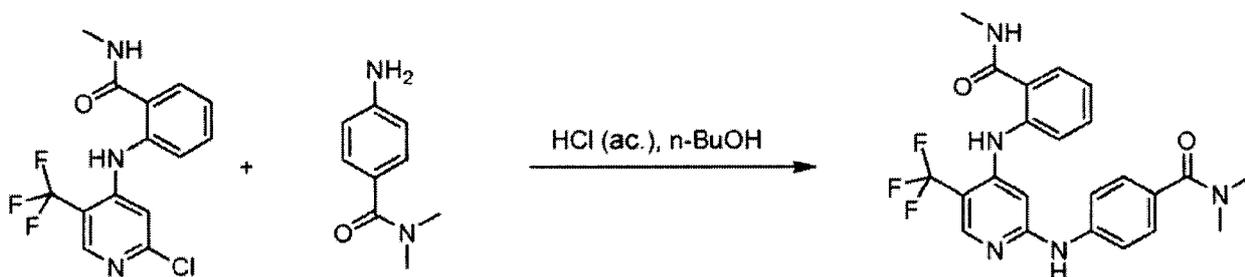
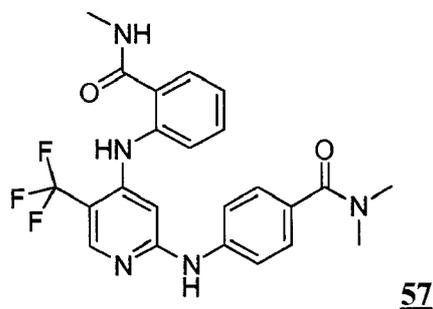
Ejemplo 47

N-Metil-2-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



5

Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,68 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J = 7,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 442,1 (M+1).

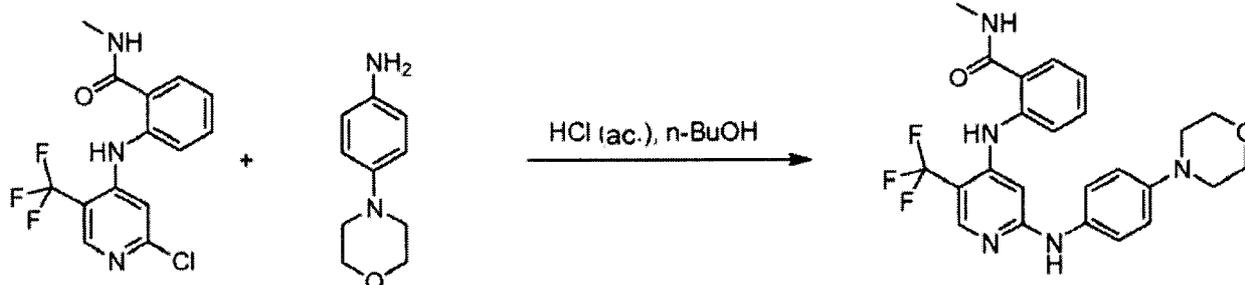
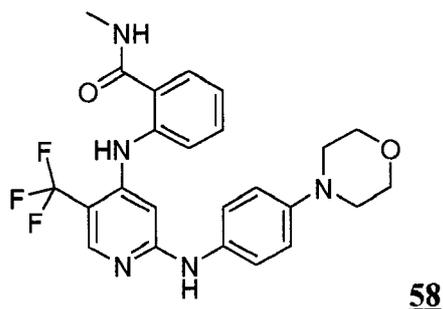
Ejemplo 48**N,N-Dimetil-4-(4-(2-(metilcarbamoi)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)benzamida**

10

Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,70 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (td, $J = 7,2$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,15 (td, $J = 7,2$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 458,2 (M+1).

15

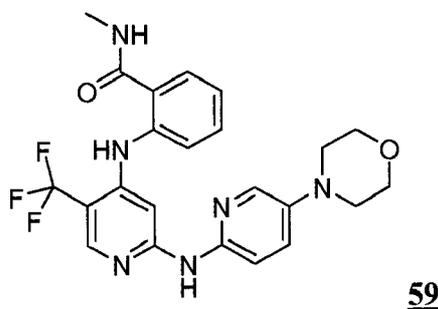
Ejemplo 49**N-Metil-2-(2-(4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida**



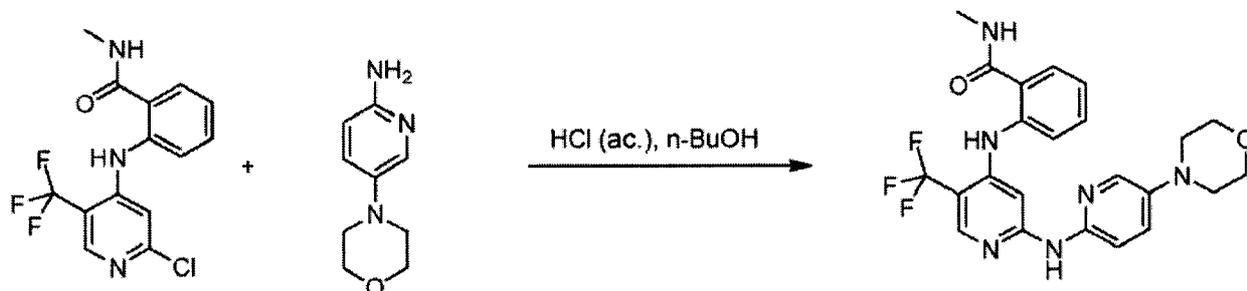
5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 9,50 (s ancho, 1H), 8,70 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,4$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,53 (td, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,18 (td, $J = 7,4$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,75 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,09 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 472,2 ($M+1$).

Ejemplo 50

N-Metil-2-(2-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



10

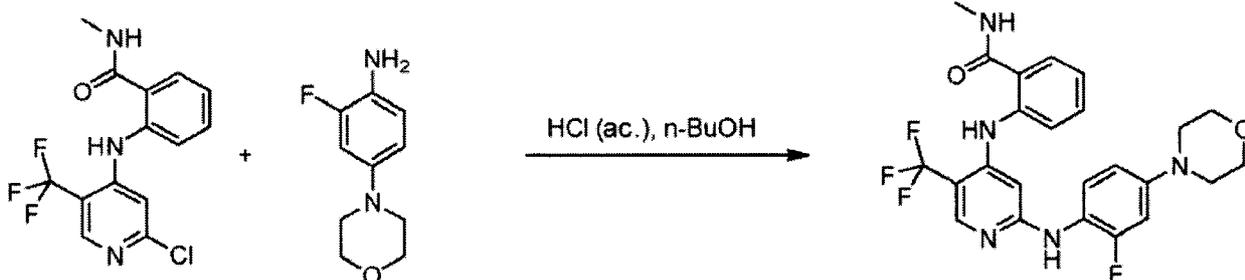
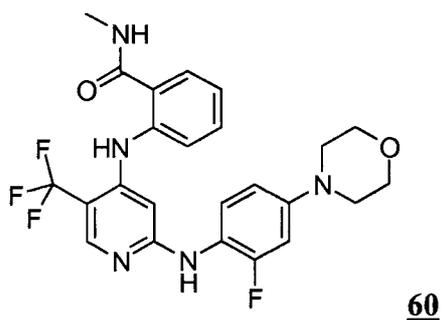


15

Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s ancho, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,73 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,59 (td, $J = 7,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 3,76 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,11 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 473,2 ($M+1$).

Ejemplo 51

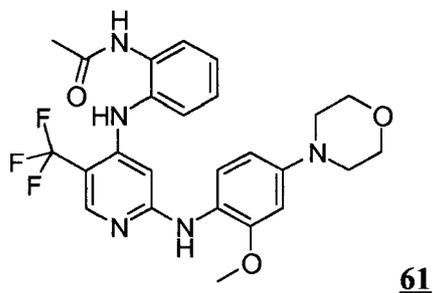
2-(2-(2-Fluoro-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



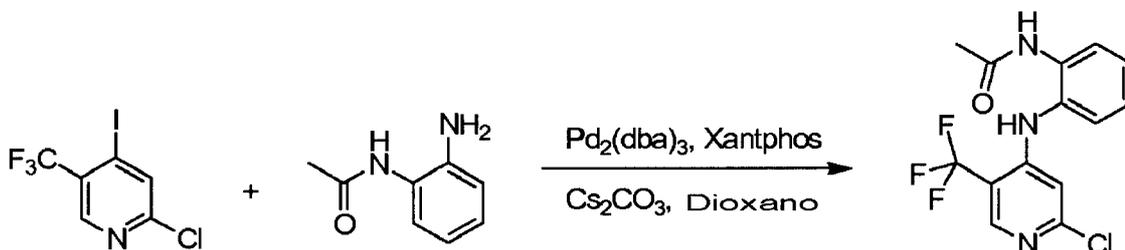
5 Se aplicó el método F. Se obtuvo el compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,96 (s ancho, 1H), 8,68 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 14,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,72 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 490,2 (M+1).

Ejemplo 52

N-(2-(2-(2-Metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)fenil)acetamida

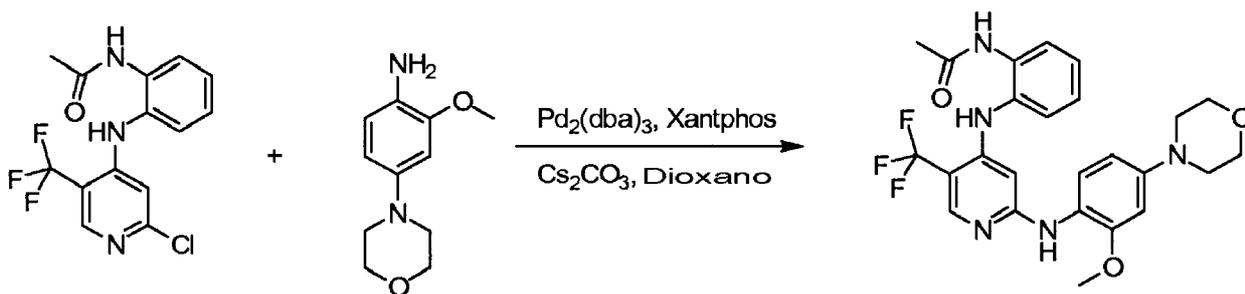


10 N-(2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)fenil)acetamida



Se aplicó el método B

N-(2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)fenil)acetamida

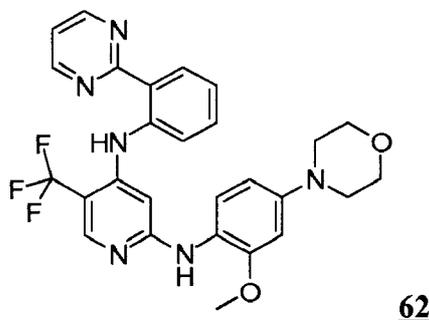


5

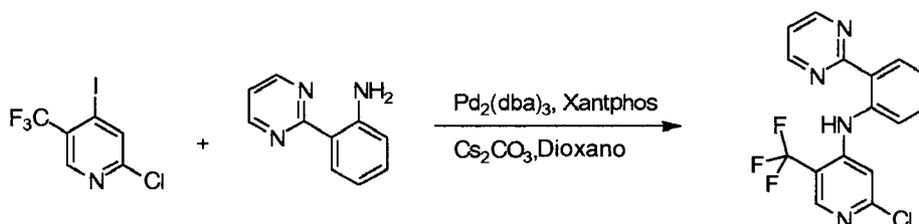
Se aplicó el método C. Se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN-d}_3$) δ 9,94 (s ancho, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 4H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,79 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,15 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,07 (s, 3H); ESI-EM (m/z): 502,2 (M+1).

Ejemplo 53

N^2 -(2-Metoxi-4-morfolinofenil)- N^4 -(2-(pirimidin-2-il)fenil)-5(trifluorometil)piridin-2,4-diamina

**62**

2-Cloro-N-(2-(pirimidin-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina

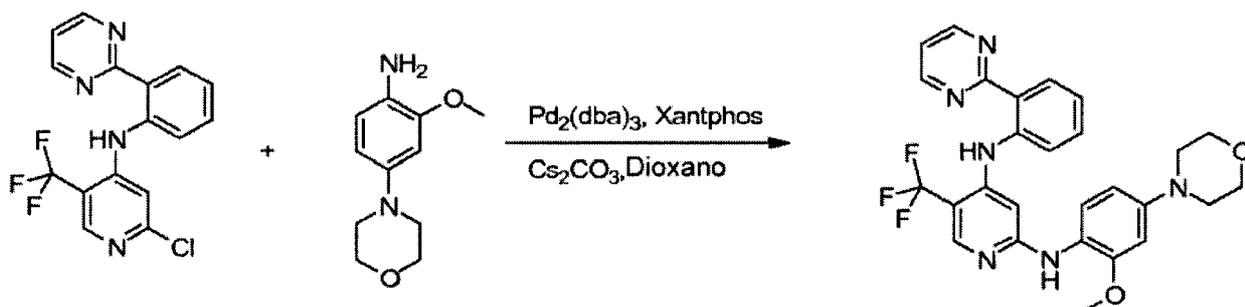


10

Se calentó con microondas la mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (142 mg, 0,46 mmol), 2-(pirimidin-2-il)anilina (78 mg, 0,46 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmol), Xantphos (23 mg, 0,040 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1,0 mmol) en dioxano (4,5 ml) en un sintetizador de microondas Biotage Initiator a 130°C durante 30'. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (el 0,1% de TFA en gradiente de agua/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título.

15

N^2 -(2-Metoxi-4-morfolinofenil)- N^4 -(2-(pirimidin-2-il)fenil)-5(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



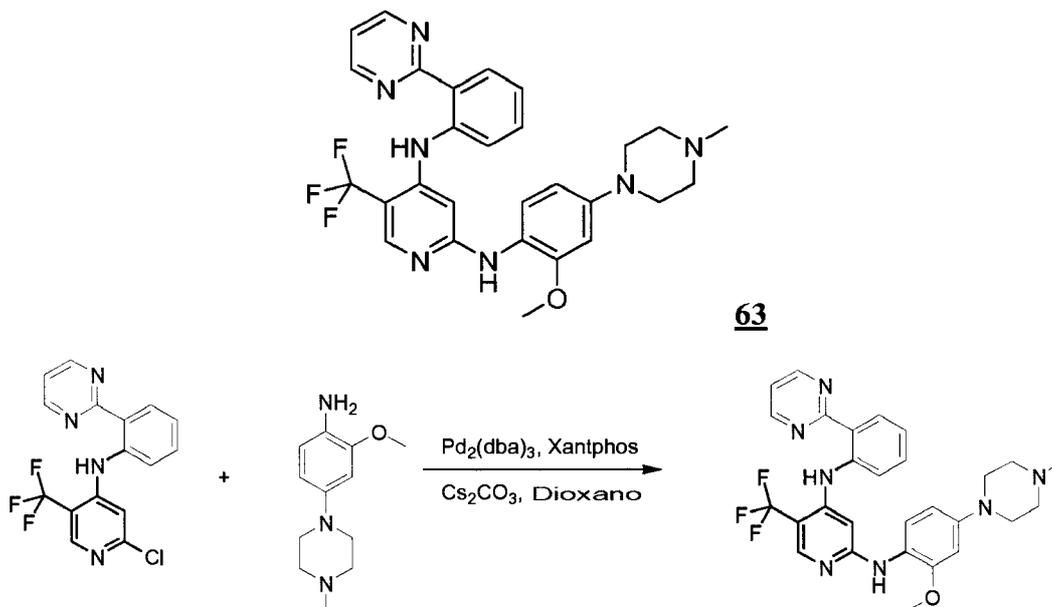
20

Se aplicó el método C a la mezcla de 2-cloro-N-(2-(pirimidin-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina (22 mg, 0,063 mmol), 2-metoxi-4-morfolinoanilina (20 mg, 0,096 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0,011 mmol), Xantphos (15 mg, 0,026 mmol) y carbonato de cesio (61 mg, 0,19 mmol) en dioxano (2,8 ml). Se obtuvo la sal de TFA del compuesto

del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,36 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H), 8,93 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,41 (dd, $J = 1,4, 8,0$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,52 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,14 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H); EM (m/z): 523,25 $[\text{M}+1]^+$.

5 Ejemplo 54

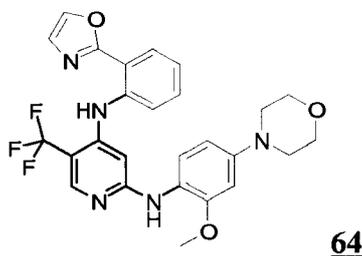
N^2 -(2-Metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)- N^4 -(2-(pirimidin-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



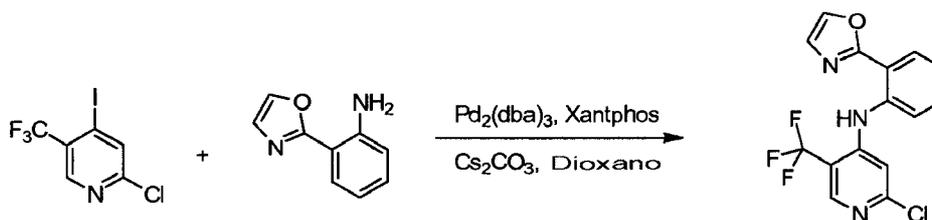
- 10 Se aplicó el método C a la mezcla de 2-cloro-N-(2-(pirimidin-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina (30 mg, 0,086 mmol), 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (31 mg, 0,14 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (11 mg, 0,019 mmol) y carbonato de cesio (590 mg, 0,18 mmol) en dioxano (3 ml). Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,31 (s, 1H), 9,82 (s a, 1H), 8,93 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 8,42 (dd, $J = 1,5, 8,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,55 (dd, $J = 2,5, 8,7$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,53 ($J = 11,5$ Hz, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,94 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59,6 (s, 3F), -74,1 (s, 6F); EM (m/z): 536,2 $[\text{M}+1]^+$.
- 15

Ejemplo 55

N^2 -(2-Metoxi-4-morfolinofenil)- N^4 -(2-(oxazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina

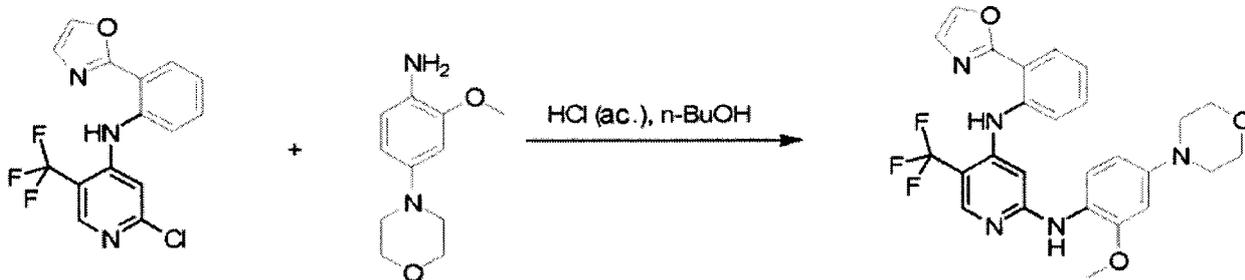


- 20 2-Cloro-N-(2-(oxazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-4-amina



Se aplicó el método B.

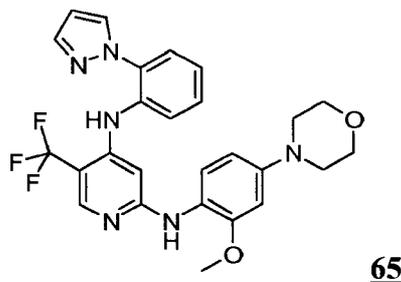
N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-N⁴-(2-(oxazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,00 (s ma, 1H), 8,29 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,04 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,47 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 6,64 (2,4 Hz, 1H), 6,54-6,48 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,12 (t, J = 4,7 Hz, 4H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59,0 (s a, 3F), -74,2 (s, 3F); EM (m/z): 512,2 [M+1]⁺.

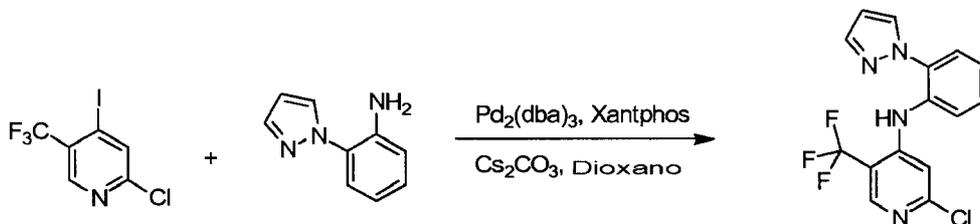
Ejemplo 56

N⁴-(2-(1H-Pirazol-1-il)fenil)-N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



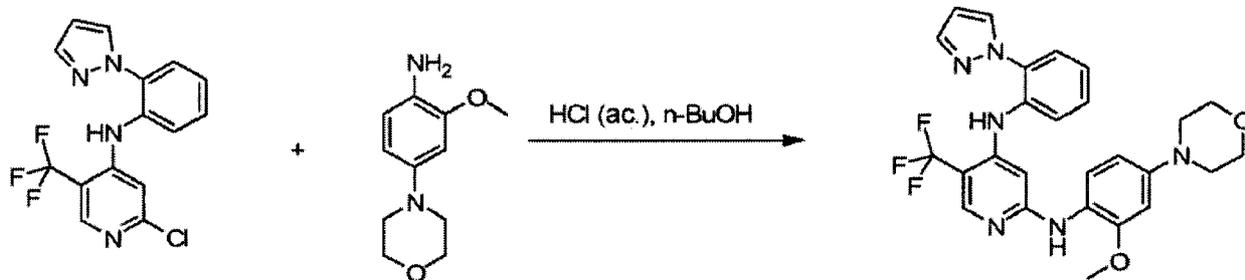
10

N-(2-(1H-Pirazol-1-il)fenil)-2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-amina



Se aplicó el método B.

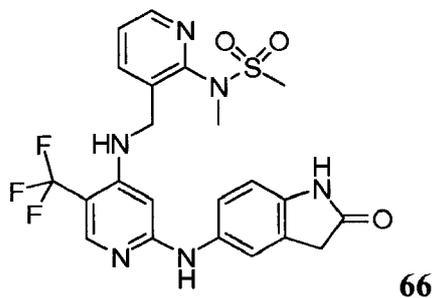
N⁴-(2-(1H-Pirazol-1-il)fenil)-N²-(2-metoxi-4-morfolinofenil)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



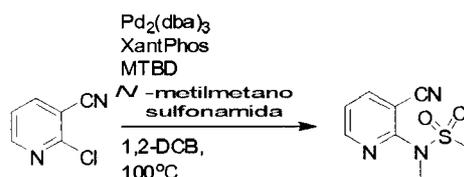
15

20 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,33 (s a, 1H), 9,25 (s ma, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54-6,52 (m, 1H), 6,49 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 6,06 (s a, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,74 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,13 (t, J = 4,7 Hz, 4H); EM (m/z): 511,25 [M+1]⁺.

Ejemplo 57

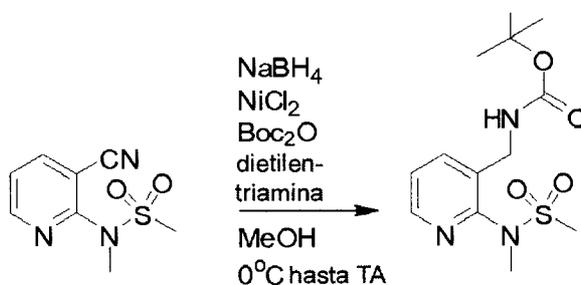
N-Metil-N-(3-((2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)metil)piridin-2-il)metanosulfonamida

N-(3-Cianopiridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida



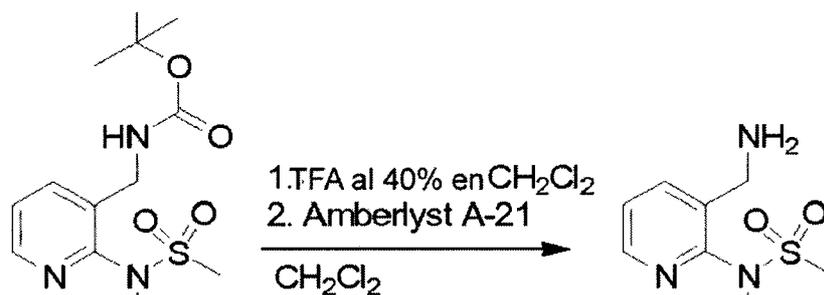
- 5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml cargado con 2-cloronicotinonitrilo (1 g, 7,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (662 mg, 0,72 mmol), XantPhos (418 mg, 0,72 mmol) se le añadieron 1,2-diclorobenceno (10 ml) y MTBD (3,11 ml, 21,7 mmol). Se purgó la mezcla resultante con argón, seguido por calentamiento hasta 100°C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en 40 ml de tampón (pH 4) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica una vez adicional con el mismo volumen de tampón. Se secaron los compuestos volátiles sobre Na₂SO₄ y se concentraron.
- 10 Se purificó el producto bruto adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida [SiO₂, CHCl₃/MeOH (95:5)] para proporcionar 1,1 g (5,2 mmol, 72%) de N-(3-cianopiridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,20 (s, 1H).

(2-(N-metilmetilsulfonamido)piridin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo



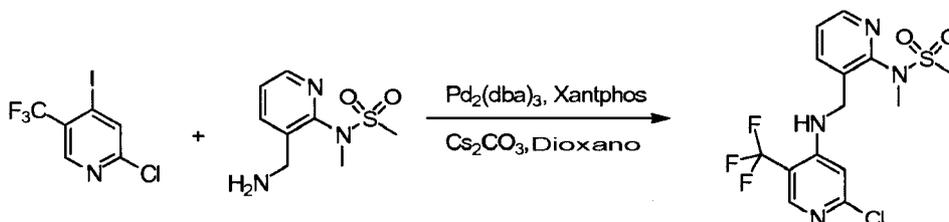
- 15 A una disolución de N-(3-cianopiridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida (299 mg, 1,4 mmol) en MeOH (10 ml) bajo atmósfera de argón a 0°C, se le añadieron Boc₂O (650 µl, 2,8 mmol) y NiCl₂ · 6 H₂O (34 mg, 0,14 mmol). Entonces se añadió en porciones NaBH₄ (375 mg, 9,9 mmol). La reacción es exotérmica. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 1 h a 0°C, entonces se añadió dietilentriammina (154 µl, 1,4 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se dejó que se agitara durante 30 min adicionales. Se concentraron los compuestos volátiles. Al residuo restante se le añadió EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). Se separaron las fases orgánicas y se lavó la fase orgánica con una porción adicional de NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida [SiO₂, CHCl₃/MeOH (9:1)] proporcionó 358 mg (1,1 mmol, 80%) de (2-(N-metilmetilsulfonamido)piridin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (dd, J = 1,9, 4,7 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 4,7, 7,7 Hz, 1H), 5,34 (bs, 1H), 4,48 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).
- 20
- 25

N-(3-(Aminometil)piridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida



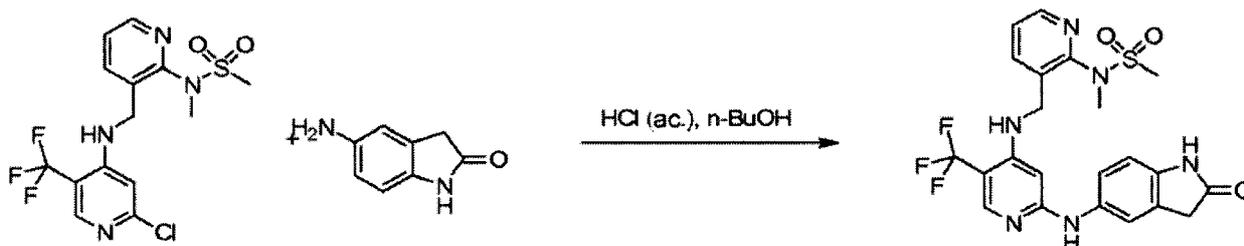
5 A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con (2-(N-metilmetilsulfonamido)piridin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (118 mg, 0,26 mmol) se le añadió una disolución al 40% de TFA en CH_2Cl_2 (4 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 20 min, entonces se evaporaron los compuestos volátiles. Se añadió tolueno (4 ml) al producto bruto seguido por evaporación. Se repitió este procedimiento una vez. Se trató una disolución del residuo bruto en CH_2Cl_2 (4 ml) con Amberlyst A-21 (1,8 g) y se agitó durante 30 min. Se retiró por filtración la resina Amberlyst A-21 y se lavó con CH_2Cl_2 (20 ml). Se evaporaron los compuestos volátiles para proporcionar N-(3-(aminometil)piridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida (50 mg, 0,23 mmol, 88%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d ap., $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,92 (d ap., $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,33 (t ap., $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,08 (s, 1H).

10 N-(3-((2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)metil)piridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida



15 Se calentó la mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (1 eq.), N-(3-(aminometil)piridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida (1 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos y carbonato de cesio en dioxano a 80°C durante 12 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante HPLC prep. (el 0,1% de TFA en gradiente de agua/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título.

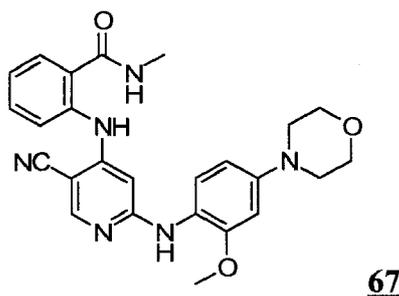
N-Metil-N-(3-((2-(2-oxindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)metil)piridin-2-il)metanosulfonamida



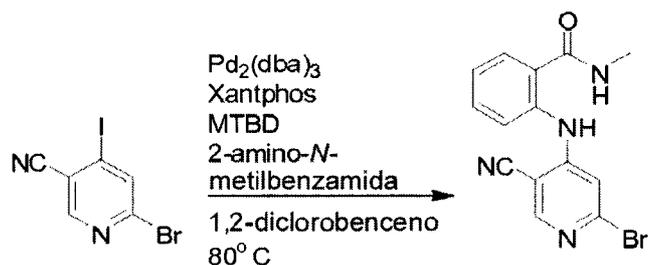
20 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,35 (s ancho, 1H), 8,49 (dd, $J = 4,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (s, 3H); ESI-EM (m/z): 507,15 (M+1).

Ejemplo 58

2-(5-Ciano-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

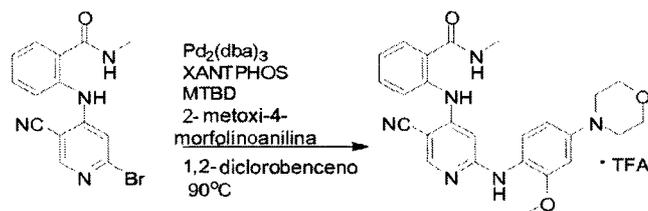


2-(2-Bromo-5-cianopiridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



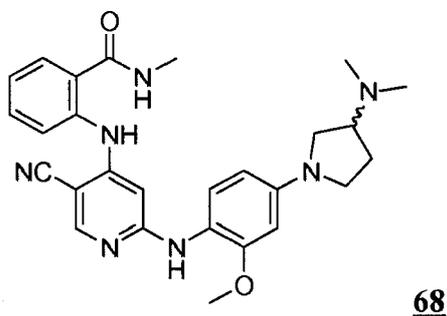
Se aplicó el método G.

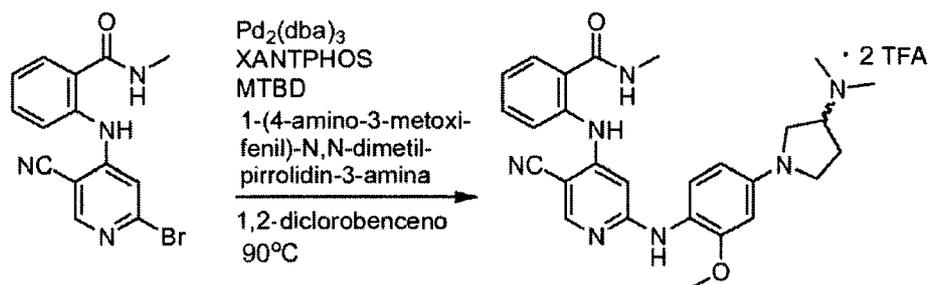
5 2-(5-Ciano-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 10,77 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,41-6,39 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,63 (m, 4H), 3,01-2,99 (m, 4H), 2,76 (d, 4,6 Hz, 3H); EM (m/z): 459,2 $[\text{M}+1]^+$.

10

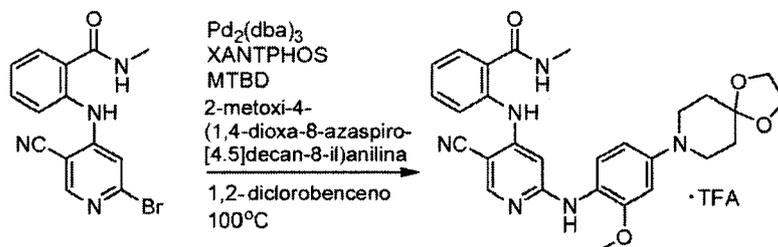
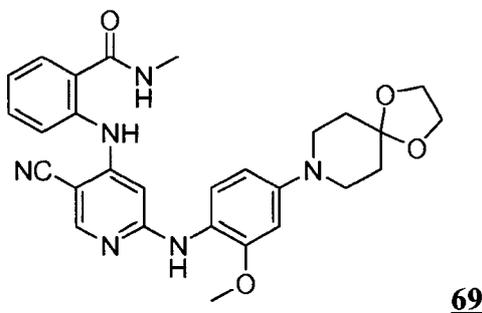
Ejemplo 592-(5-Ciano-2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



5 Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3CN) δ 11,69 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 0,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,20 (dd, $J = 2,5, 8,6$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,32 (d ap., $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,86-2,84 (m, 9H), 2,47 (m, 1H), 2,35 (m, 1H); EM (m/z): 486,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 60

2-(5-Ciano-2-(2-metoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)fenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



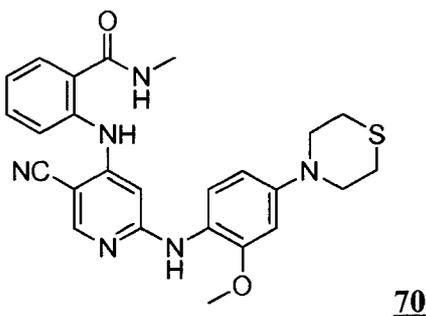
10

Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 10,65 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,1, 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 4H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 1,67 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H); EM (m/z): 515,2 $[\text{M}+1]^+$.

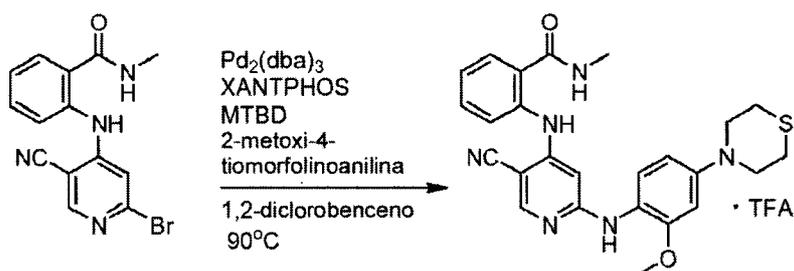
15

Ejemplo 61

2-(5-Ciano-2-(2-metoxi-4-tiomorfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



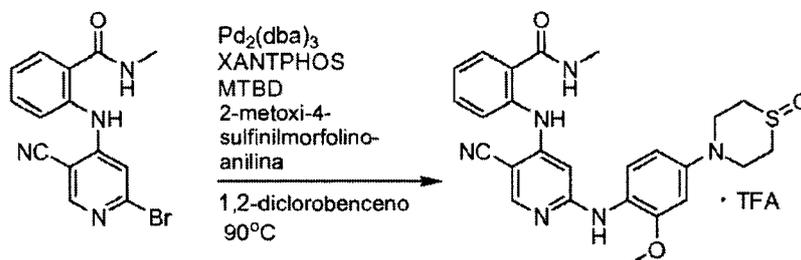
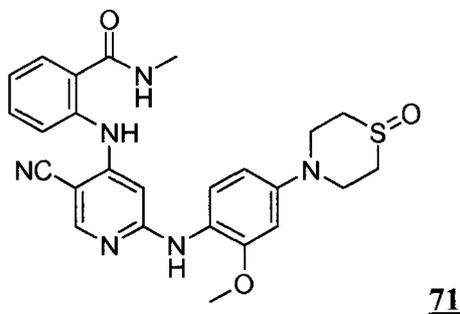
70



5 Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 10,54 (s, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,2, 7,8$ Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 4H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,58 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H); EM (m/z): 475,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62

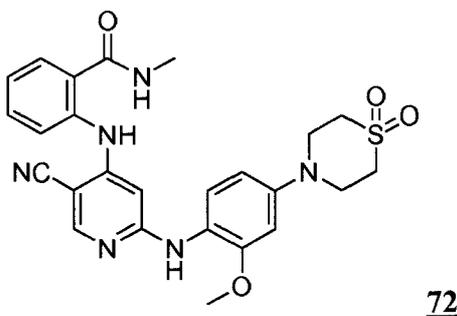
2-{5-Ciano-2-[2-metoxi-4-(1-oxo-1 λ^4 -tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-piridin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

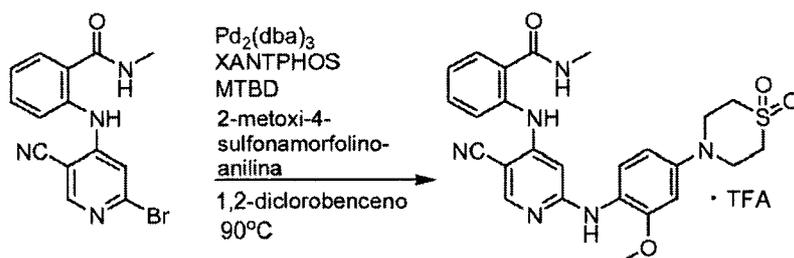


10 Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 10,52 (s, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,2, 7,8$ Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 4H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,58 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H); EM (m/z): 491,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63

15 2-{5-Ciano-2-[4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-2-metoxi-fenilamino]-piridin-4-ilamino}-N-metil-benzamida

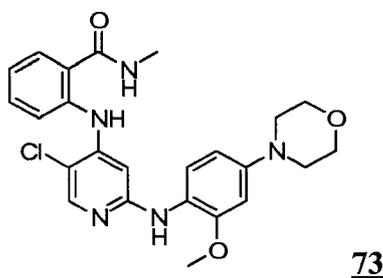




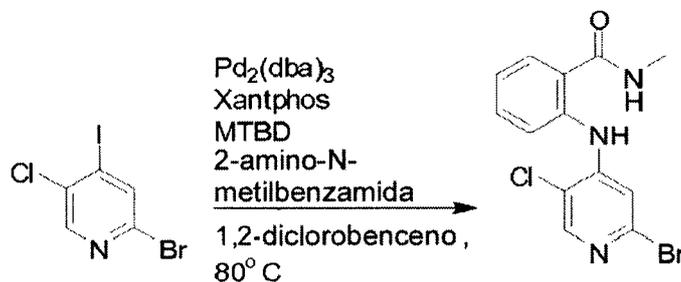
5

Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3CN) δ 10,56 (s, 1H), 10,08 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,1, 7,9$ Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 3H), 6,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,77-3,74 (m, 7H), 2,95 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); EM (m/z): 507,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 64

2-(5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

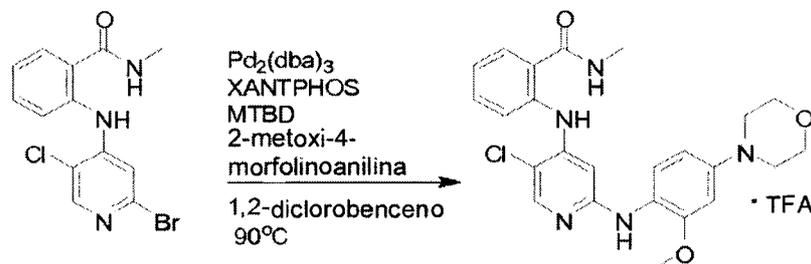
2-(2-bromo-5-cloropiridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



10

Se aplicó el método G.

2-(5-Cloro-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

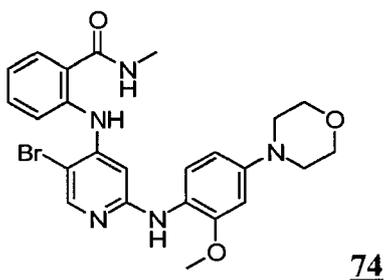


15

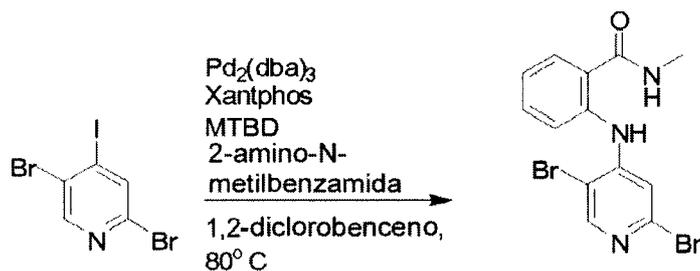
Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 10,76 (s, 1H), 10,41 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,50 (dd $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,51 (bs, 1H), 6,41-6,38 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65-3,64 (m, 4H), 3,01-2,99 (m, 4H), 2,75 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); EM (m/z): 468,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 65

2-(5-Bromo-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

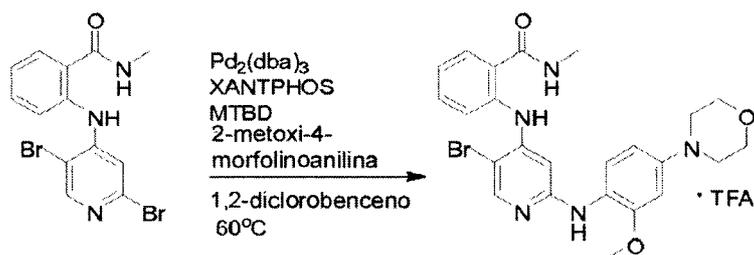


2-(2,5-Dibromopiridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



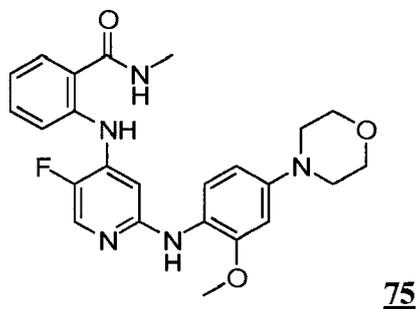
Se aplicó el método G.

5 2-(5-Bromo-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

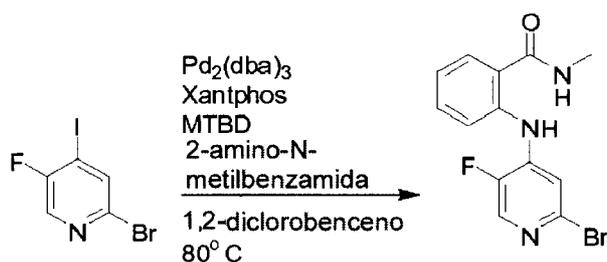


Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, THF-d_8) δ 10,80 (s a, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (t a, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,2, 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (dt, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 2,5, 8,6$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,75 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); EM (m/z): 512,1 $[\text{M}+1]^+$.

10

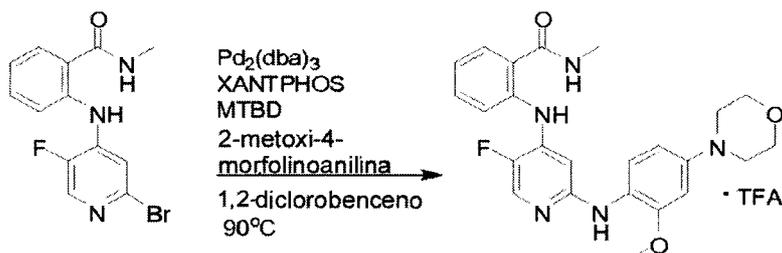
Ejemplo 662-(5-Fluoro-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida

2-(2-Bromo-5-cloropiridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



Se aplicó el método G.

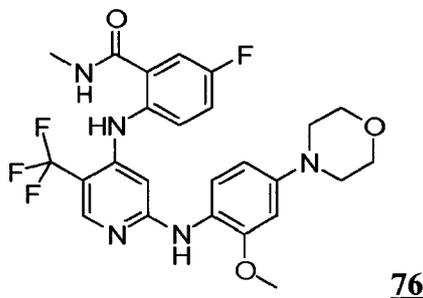
2-(5-Fluoro-2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



- 5 Se aplicó el método H. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3CN) δ 10,47 (s a, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,72-3,69 (m, 7H), 3,09 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); EM (m/z): 452,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 67

- 10 5-Fluoro-2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



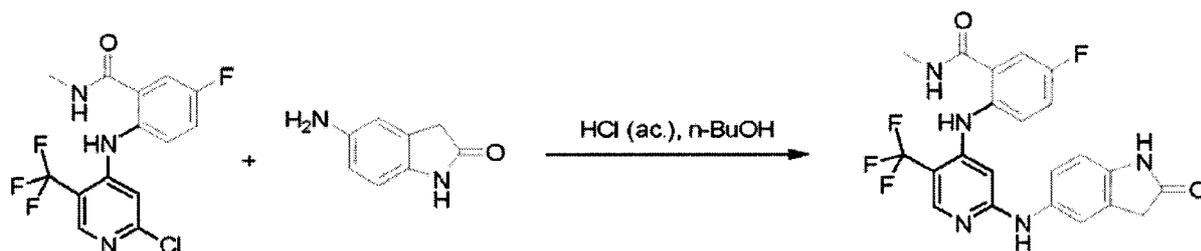
5-Fluoro-N-metil-2-nitrobenzamida

- 15 Se agitó una mezcla de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (4,775 g, 25,8 mmol), clorhidrato de metilamina (2,626 g, 38,9 mmol), EDCI (5,982 g, 31,2 mmol), HOBt (4,227 g, 31,3 mmol) y trietilamina (7,2 ml, 51,65 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (Combiflash-Companion; gradiente de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento: 90%).

2-Amino-5-fluoro-N-metilbenzamida

- 20 Se añadió Pd/C (al 10% en peso, 860 mg) a 5-fluoro-N-metil-2-nitrobenzamida (4,58 g, 23,4 mmol) bajo argón. Se añadió metanol (50 ml) y se reemplazó el globo de argón por un globo de hidrógeno. Se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtró a través de un lecho de Celite y se eliminó el disolvente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento cuantitativo.

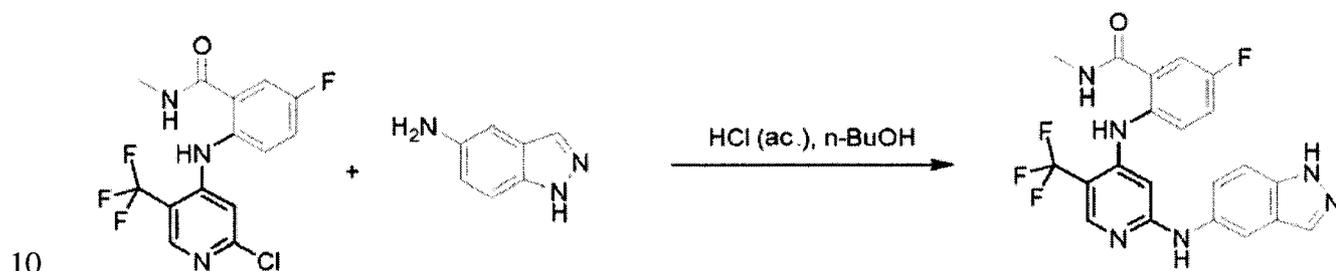
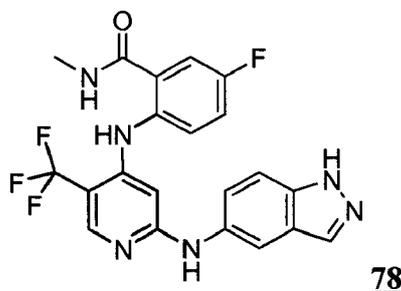
2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metilbenzamida



5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,70 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,75 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,5 (s, 3F), -74,6 (s, 3F), -118,5 (s a, 1F); EM (m/z): 460,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 69

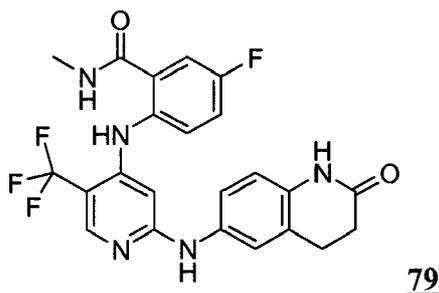
2-(2-(1H-Indazol-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metilbenzamida

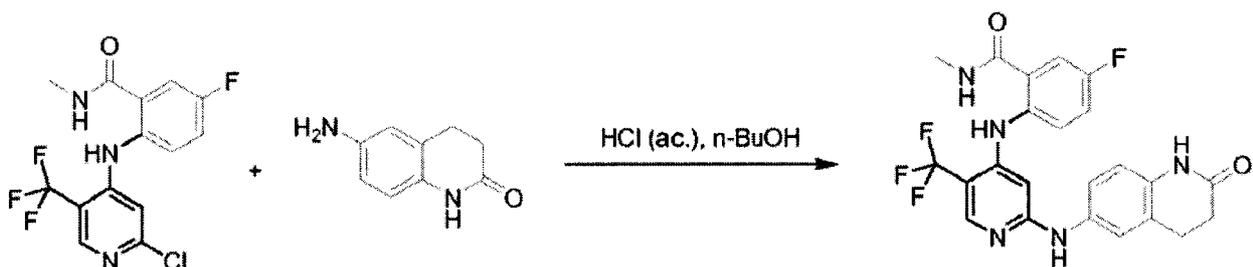


15 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO, sal de HCl) δ 13,10 (s ma, 1H), 10,06 (s, 2H), 8,76 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 4,9, 9,0$ Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,44 (dt, $J = 3,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,74 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60,1 (s, 3F), -117,1 (s a, 1F); EM (m/z): 445,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 70

5-Fluoro-N-metil-2-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

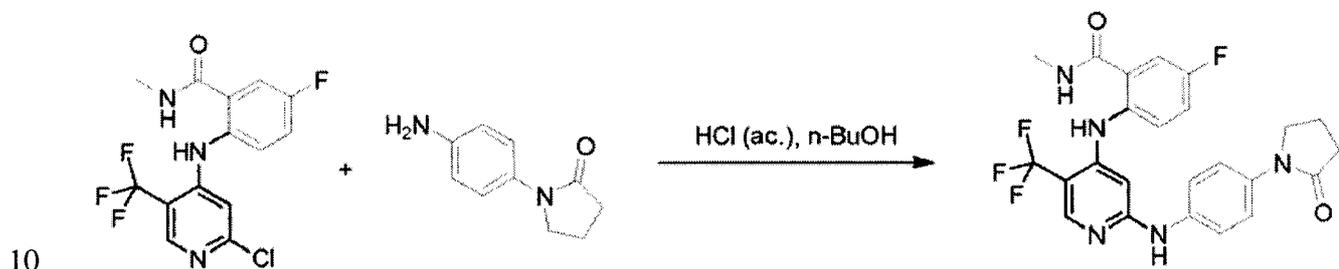
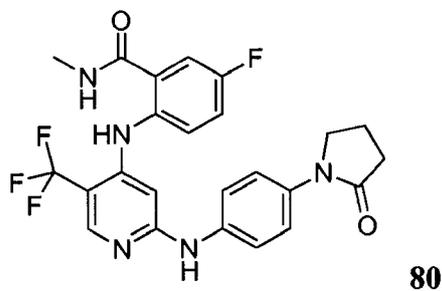




5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO, sal de HCl) δ 10,10 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,92 (s a, 1H), 8,76 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,42 (dt, $J = 3,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,3, 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,74 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,24-2,41 (m, 2H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60,1 (s, 3F), -117,1 (s a, 1F); EM (m/z): 474,15 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 71

5-Fluoro-N-metil-2-(2-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

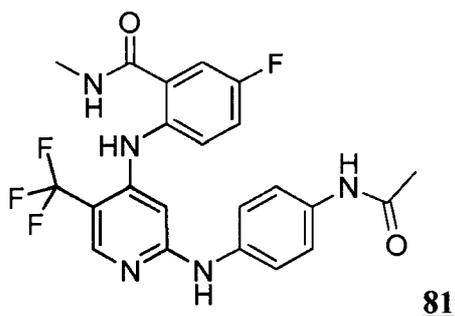


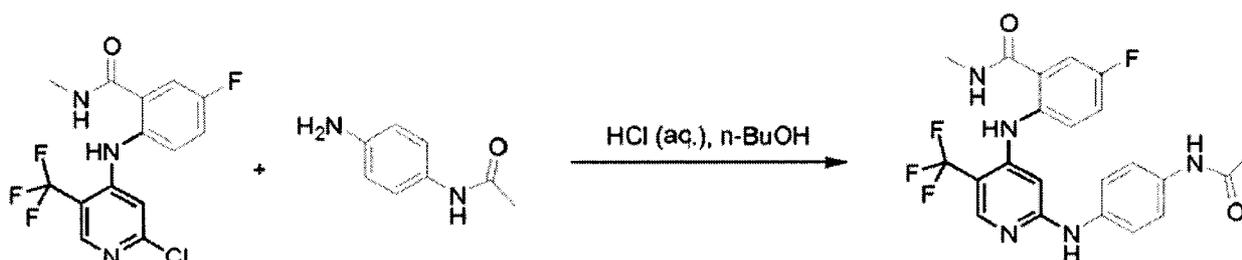
10 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,90 (s, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,72 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 6H), 7,42 (dt, $J = 3,0, 8,5$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,46 (t, $J = 3,3$ Hz, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,45 (s, 3F), -74,8 (s, 3F), -118,75 (s a, 1F); EM (m/z): 488,2 $[\text{M}+1]^+$.

15

Ejemplo 72

2-(2-(4-Acetamidofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metilbenzamida

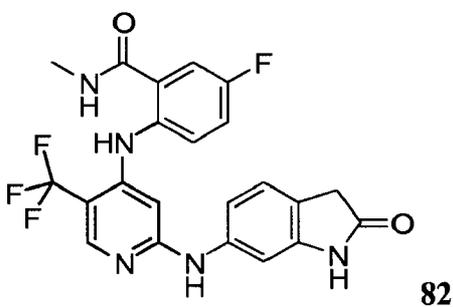




5 Se aplicó un procedimiento similar al método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9,85 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,29 (s a, 1H), 8,71 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 2,75 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,01 (s, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59,3 (s, 3F), -74,5 (s, 3F), -119,1 (s a, 1F); EM (m/z): 462,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 73

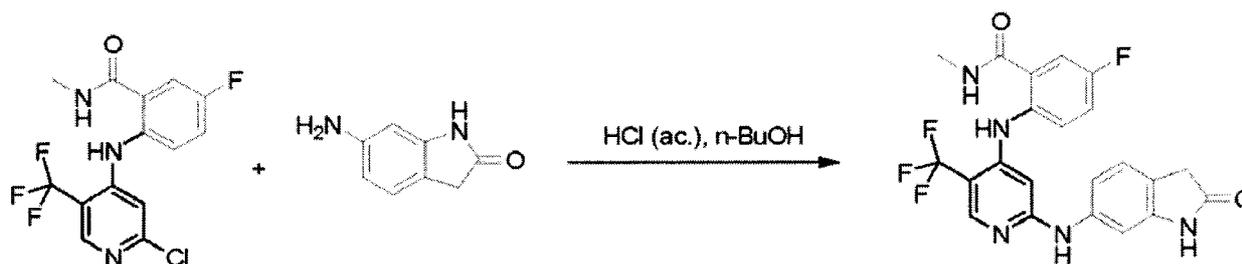
5-Fluoro-N-metil-2-(2-(2-oxoindolin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



6-Aminooxindol

10 Se añadieron metanol (15 ml) y HCl 1,25 M en EtOH (10 ml) a ácido 2,4-dinitrofenilacético (837 mg, 3,7 mmol) y Pd/C (10%; 205 mg) bajo argón. Se reemplazó el globo de argón con un globo de hidrógeno y se agitó a TA durante 12 h y a 50°C durante 24 h. Se enfrió hasta TA y se filtró a través de Celite. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de DCM/metanol) para dar el compuesto del título como un sólido rojo.

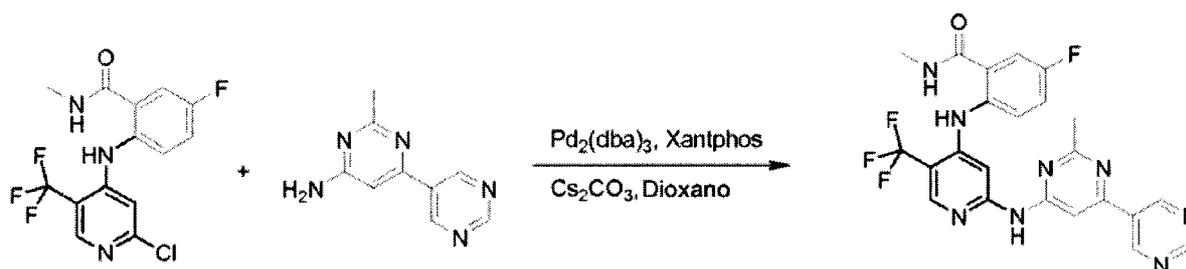
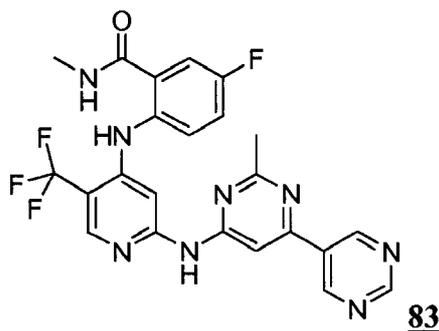
15 5-Fluoro-N-metil-2-(2-(2-oxoindolin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



20 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,34 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,72 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,43 (dt, $J = 3,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59,3 (s, 3F), -74,5 (s, 3F), -119,3 (s a, 1F); EM (m/z): 460,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 74

5-Fluoro-N-metil-2-(2-(2-metil-4,5'-bipirimidin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



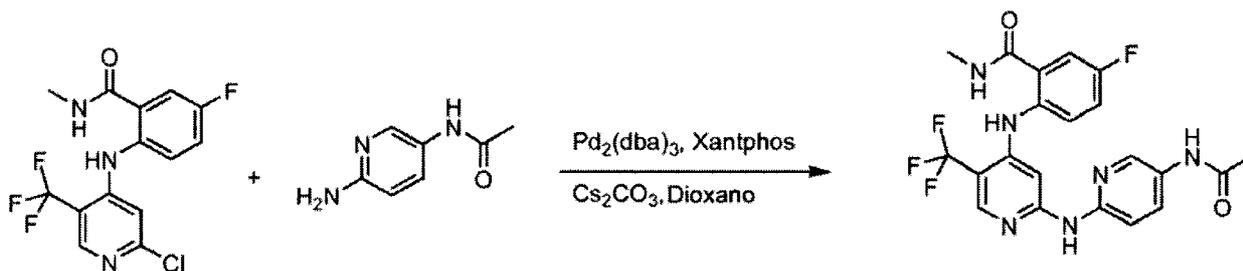
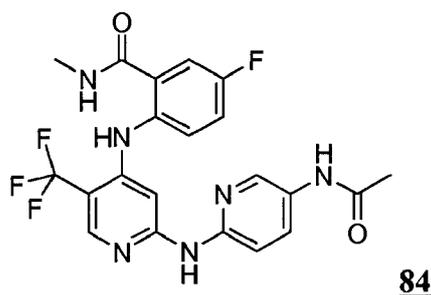
5 Se aplicó el método B. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 8,76 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 4,9, 9,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 3,0, 9,4$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 3,0, 8,5$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,49 (s, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60,0 (s, 3F), -74,8 (s, 3F), -118,8 (s a, 1F); EM (m/z): 499,2 [M+1] $^+$.

2-Metil-4,5'-bipirimidin-6-amina

10 A un vial de microondas se le añadieron 6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina (700 mg, 4,88 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (725 mg, 5,86 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (684 mg, 0,97 mmol), dioxano (10 ml) y Na_2CO_3 (2 M, 7 ml, 14 mmol) bajo argón. Se calentó el vial en microondas durante 1 h a 160°C. Se añadió agua y se extrajo con MeOH/ CHCl_3 al 10% (3*50 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco; EM (m/z): [M+H] $^+$ 188,2.

15 Ejemplo 75

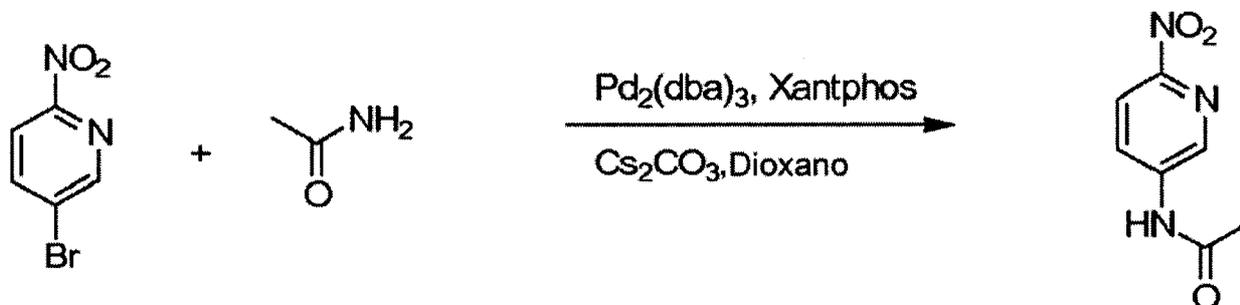
2-(2-(5-Acetamidopiridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-5-fluoro-N-metilbenzamida



20 Se aplicó el método B. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,68 (s ma, 1H), 10,14 (s a, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,73 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,56 (s a, 1H),

8,37 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 2,5, 9,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 4,9, 9,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 3,0, 9,4$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 2,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,06 (s, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60,35 (s a, 3F), -74,1 (s, 3F), -117,7 (s a, 1F); EM (m/z): 463,2 $[\text{M}+1]^+$.

N-(6-Nitropiridin-3-il)acetamida



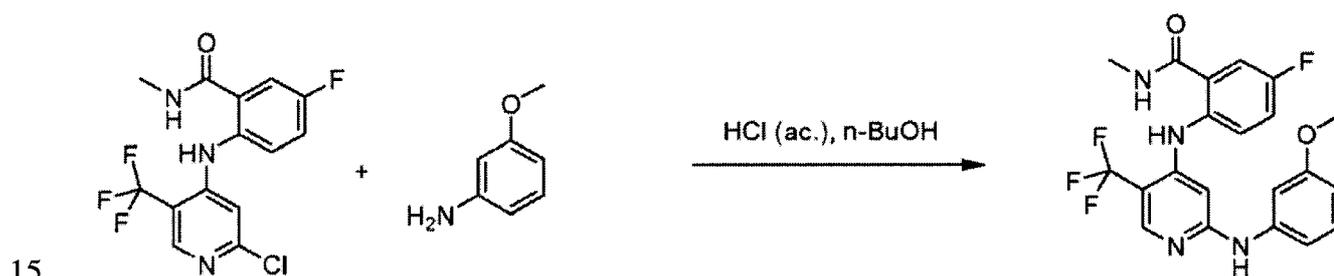
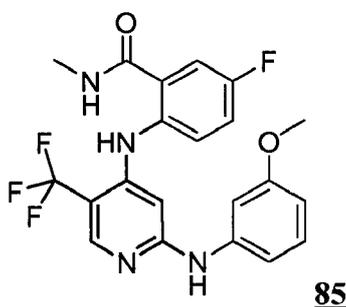
Se usó un procedimiento similar al método A, pero se calentó durante 48 h.

N-(6-nitropiridin-3-il)acetamida

10 A N-(6-nitropiridin-3-il)acetamida en metanol (150 ml) se le añadió Pd/C (Pd al 10% en carbono) bajo argón. Se usó un globo de hidrógeno como fuente de hidrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó el lecho de Celite varias veces. Se eliminó el disolvente para obtener el producto deseado (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 76

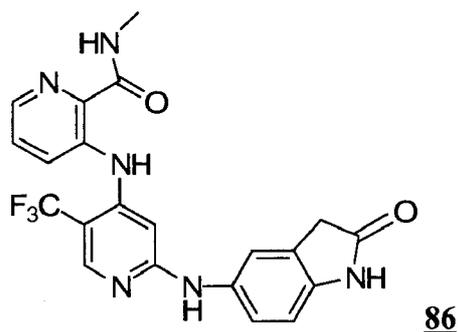
5-Fluoro-2-(2-(3-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



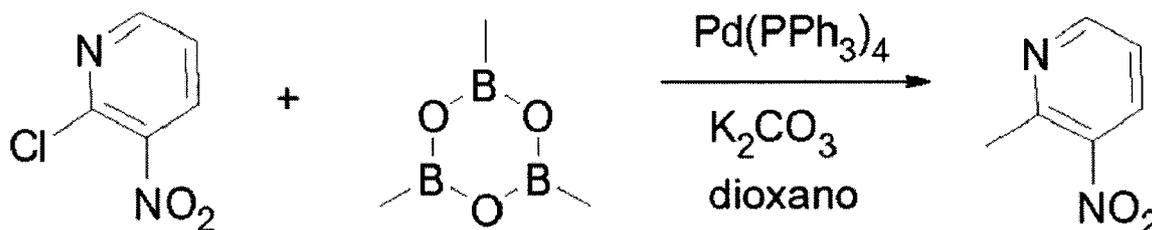
20 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,88 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,71 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,59-6,56 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,5 (s, 3F), -74,8 (s, 3F), -118,8 (s a, 1F); EM (m/z): 435,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 77

N-Metil-3-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)picolinamida



2-Metil-3-nitropiridina



Referencia: Gray, M.; Andrews, I.P.; Hook, D.F.; Kitteringham, J.; Voile, M.; Tetrahedron Lett.; 2000, 41, 6237 - 6240.

- 5 Se sometió a reflujo la mezcla de 2-cloro-3-nitropiridina (50 g, 0,315 mol, 1,0 eq.), TMB (50 ml, 1,1 eq.), $(PPh_3)_4Pd$ (0) (36,4 g, 0,1 eq.), K_2CO_3 (130,6 g, 3,0 eq.) y dioxano (1500 ml) bajo argón durante 2 días. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar K_2CO_3 y catalizador. Se lavó el lecho de Celite con EtOAc. Se combinaron las disoluciones orgánicas y se concentraron para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hex al 0%~40%) para obtener el producto deseado 2-metil-3-nitropiridina (30,5 g, rendimiento del 70% aislado) (Nota: se obtuvo un rendimiento del 42% aislado cuando se sometió la reacción a reflujo durante 24 h).

Ácido 3-nitropicolínico

- 15 Referencia: Journal of the American Chemical Society (1954), 76, 3167-8. Se calentó la nitropicolina (0,92 g, 6,66 mmol) en agua (66 ml) hasta 90°C y se trató con permanganato de potasio (1,97 g, 13,32 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 50°C y se filtró. Se lavó el dióxido de manganeso en primer lugar con agua y luego EtOAc para eliminar el material de partida que no había reaccionado y entonces se extrajo el filtrado tres veces con EtOAc. Se evaporó la fase acuosa hasta un volumen pequeño y se trató con algo más de la cantidad calculada de clorhidrato para acidificar la disolución hasta pH 5~6. Se eliminó el agua a presión reducida. Se disolvió el ácido bruto en metanol y se filtró la mezcla y se lavó con metanol. Se concentraron las disoluciones de metanol combinadas para obtener el ácido sin purificación adicional (conversión del 42%, el 58% de nitropicolina recuperada puede volver a usarse para preparar el ácido).

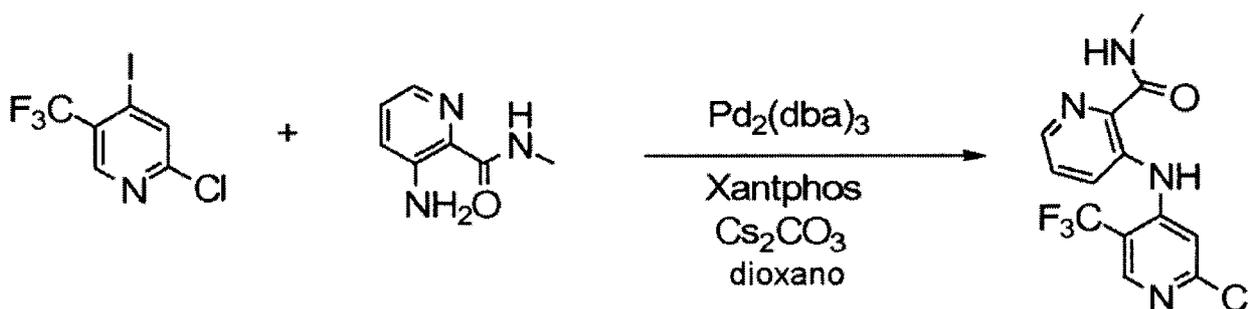
N-Metil-3-nitropicolinamida

- 25 A una mezcla de ácido 3-nitropicolínico (8,7 g, 51,8 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de metilamina (4,2 g, 1,2 eq.), EDC (14,9 g, 1,5 eq.), HOBt (8,4 g, 1,2 eq.) en DMF (30 ml) se le añadió DIEA (54 ml, 6,0 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto bruto y se disolvió en EtOAc. Se lavó con disolución saturada de $NaHCO_3$. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hex al 20%~80%) para obtener el producto deseado N-metil-3-nitropicolinamida (3,0 g, rendimiento del 32% aislado).

3-Amino-N-metilpicolinamida

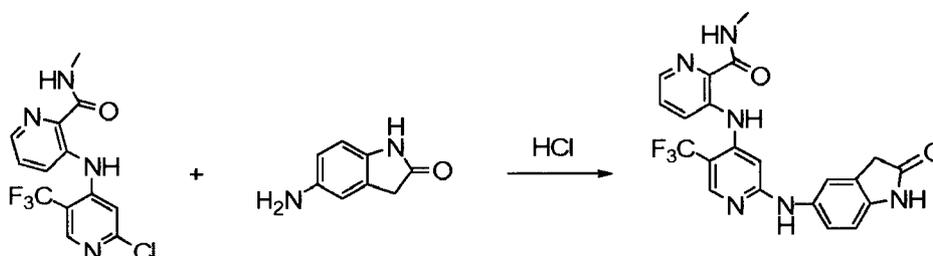
- 30 A N-metil-3-nitropicolinamida (3,0 g, 16,6 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió Pd/C (Pd al 10% en carbono, 0,45 g, el 15% en peso) bajo argón. Se usó un globo de hidrógeno como fuente de hidrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó el lecho de Celite varias veces. Se eliminó el disolvente para obtener el producto deseado (rendimiento cuantitativo).

3-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilpicolinamida



5 Se agitó la mezcla de 2-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina (0,615 g, 2,0 mmol, 1,0 eq.), 3-amino-N-metilpicolinamida (0,303 g, 1,2 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,183 g, 0,1 eq.), Xantphos (0,347 g, 0,3 eq.), Cs₂CO₃ (1,3 g, 2,0 eq.) en dioxano (15 ml) a 90°C en un baño de aceite durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. Se lavó el lecho de Celite con metanol. Se eliminó el disolvente para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hex al 20%~80%) para obtener el producto deseado (0,146 g, rendimiento del 22% aislado).

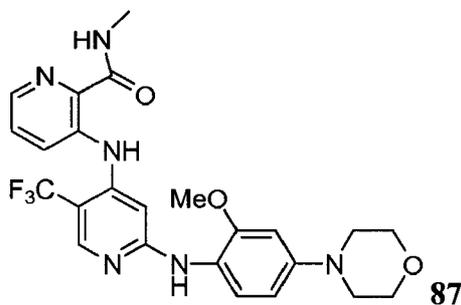
N-Metil-3-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)picolinamida

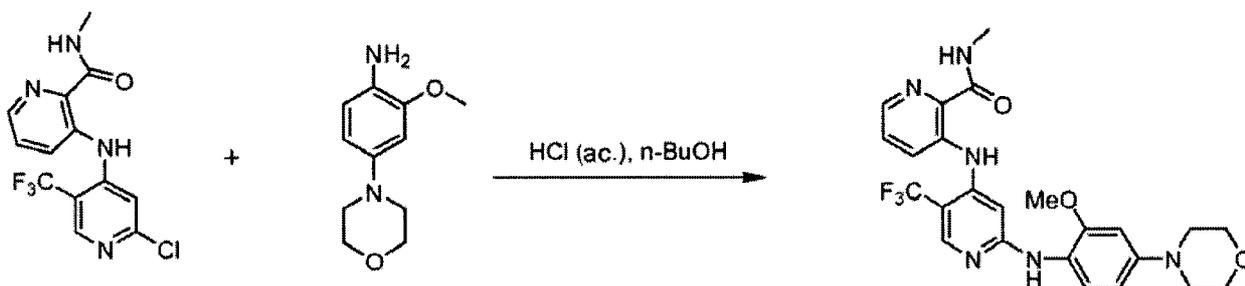


10 A un vial de alta presión se le añadió 3-(2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilpicolinamida (0,205 g, 0,62 mmol) y 5-aminoindolin-2-ona (0,138 g, 1,2 eq.) y n-BuOH (5 ml). Se añadió HCl (HCl ~1,25 M en etanol, 0,5 ml, 1,0 eq.) a la mezcla anterior. Se selló el vial y se calentó a 160°C con agitación durante la noche en un baño de aceite. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Se disolvió el producto bruto en EtOAc y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. Se concentraron las fases orgánicas y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hex al 20%~100%).
 15 Se precipitó el producto en EtOAc y se filtró para obtener el producto deseado como la base libre (rendimiento del 56% aislado). Se convirtió el producto en la sal de HCl. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, sal de HCl) δ 11,25 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,77 (s a, 1H), 9,09 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,2, 4,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 4,4, 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,81 (d, J = 4,9 Hz, 3H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, d₆-DMSO) δ -59,45 (s, 3F).

Ejemplo 78

3-(2-(2-Metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilpicolinamida

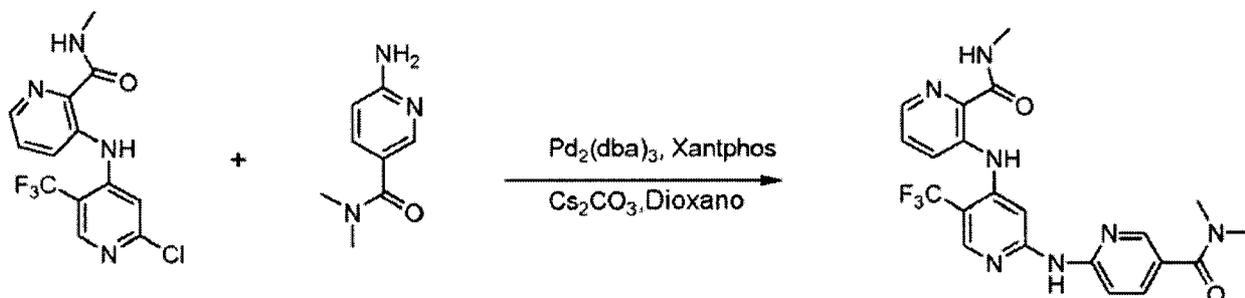
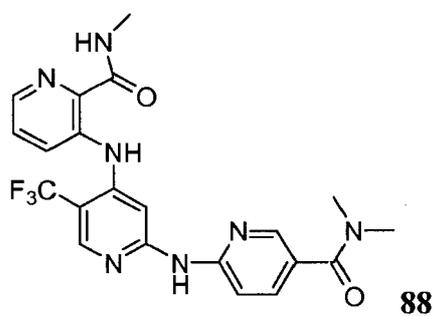




5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 9,27 (s ancho, 1H), 9,09 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,3 (dd, $J = 4,6$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,2$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,10-6,69 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,15 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 79

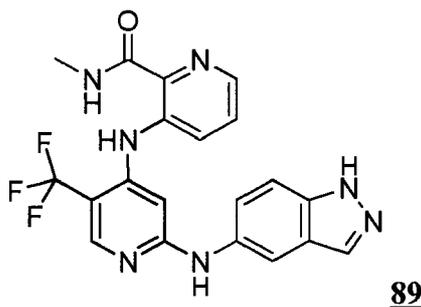
3-(2-(5-(Dimetilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilpicolinamida

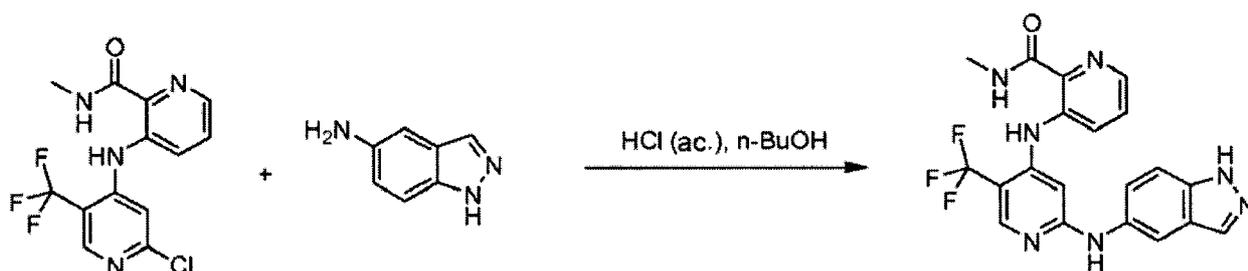


10 Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,36 (s, 1H), 10,54 (s ancho, 1H), 9,10 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 2H), 8,19 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,4$, 2,4 Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 460,2 ($M+1$).

Ejemplo 80

15 3-(2-(1H-Indazol-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilpicolinamida



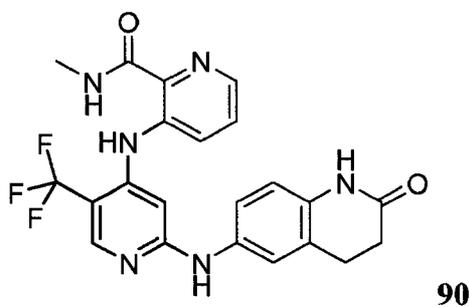


5

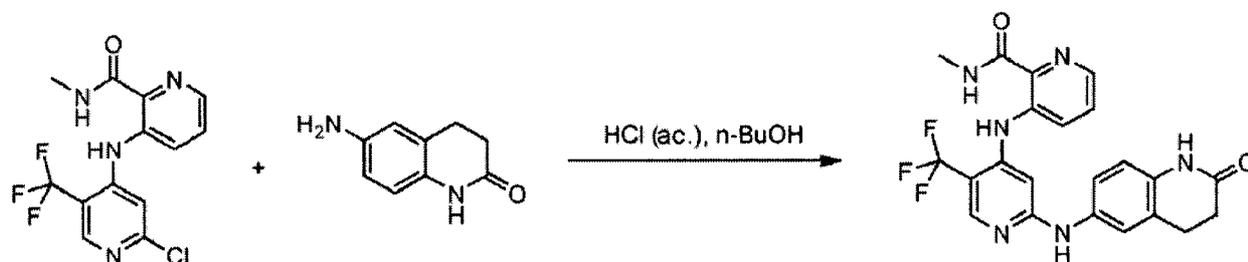
Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO, sal de HCl) δ 13,0 (s ma, 1H), 11,29 (s, 1H), 9,97 (s a, 1H), 9,08 (q, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,2, 3,2$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 1,2, 8,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 4,4, 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,0, 8,9$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,81 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,5 (s, 3F); EM (m/z): 428,15 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 81

N-Metil-3-(2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)picolinamida



10

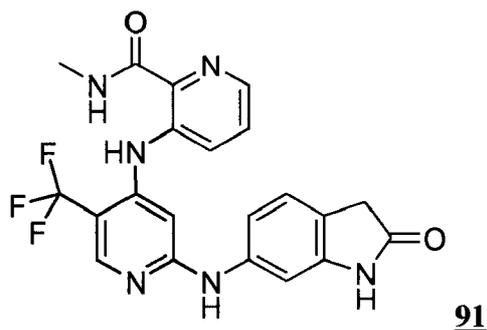


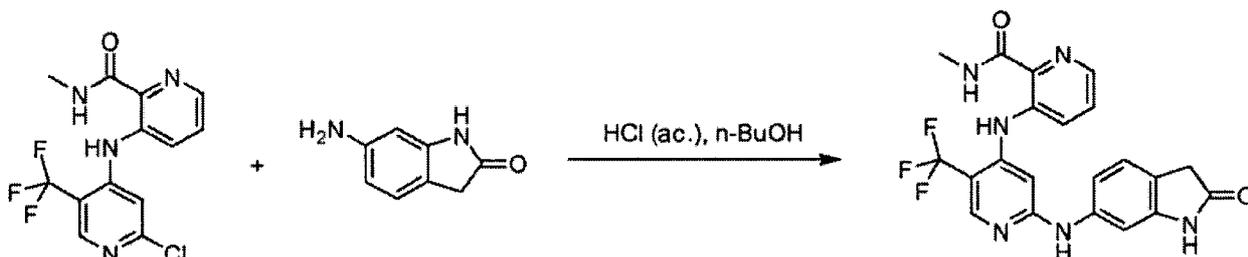
15

Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO, sal de HCl) δ 11,18 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,56 (s a, 1H), 9,07 (q, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,2, 4,4$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 1,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 4,4, 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,3, 8,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,81 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 2,45-2,41 (m, 2H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,2 (s, 3F); EM (m/z): 457,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 82

N-Metil-3-(2-(2-oxoindolin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)picolinamida



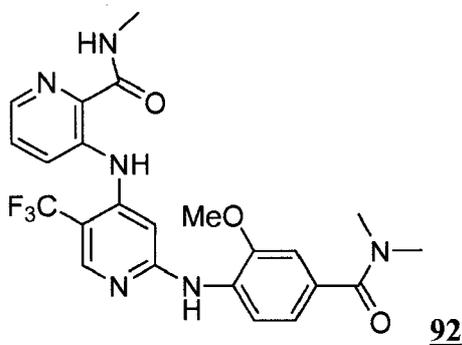


5

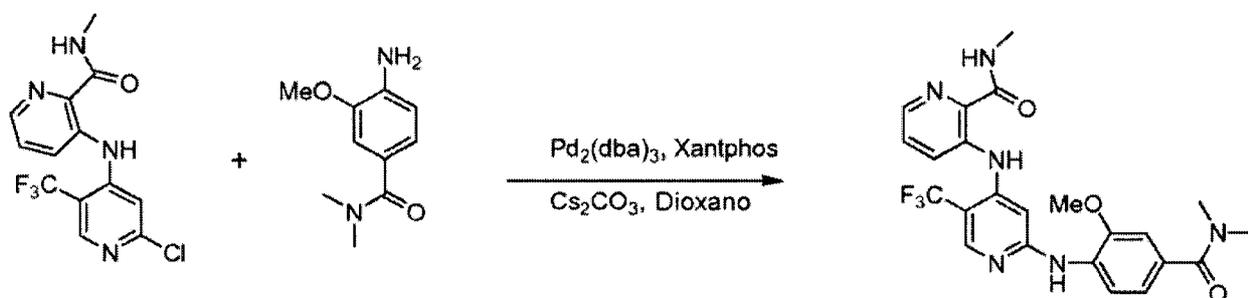
Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,08 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,05 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 1,3, 4,4$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 1,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 4,4, 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,81 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,0 (s, 3F), -74,7 (s, 3F); EM (m/z): 443,15 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 83

3-(2-(4-(Dimetilcarbamoyl)-2-metoxifenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilpicolinamida



92

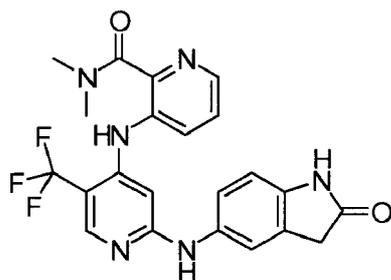


10

Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ESI-EM (m/z): 489,2 $(\text{M}+1)$.

Ejemplo 84

N,N-Dimetil-3-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)picolinamida



93

15

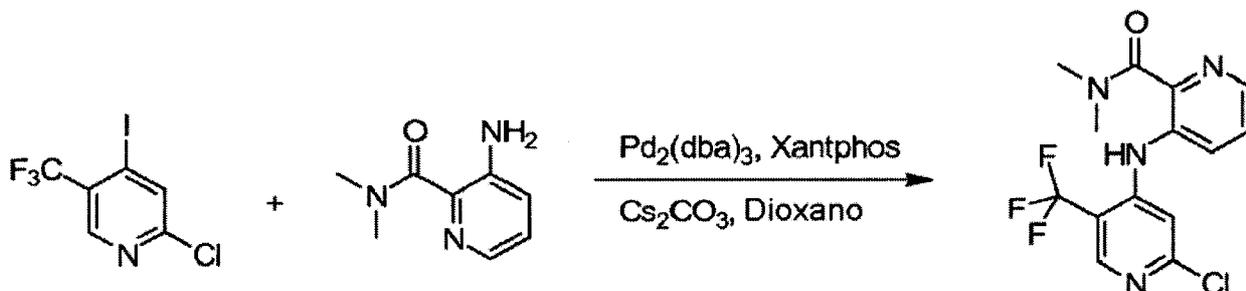
3-Amino-N,N-dimetilpicolinamida

A la mezcla de ácido 3-aminopicolínico (0,32 g, 2,32 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0,227 g, 1,2 eq.), EDC

5

(0,667 g, 1,5 eq.), HOBt (0,376 g, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se le añadió DIEA (2,0 ml, 5,0 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto bruto y se disolvió en EtOAc. Se lavó con NaHCO₃ saturado. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM 0%~20%) para obtener el producto deseado 3-amino-N,N-dimetilpicolinamida (0,375 g, rendimiento del ~98% aislado).

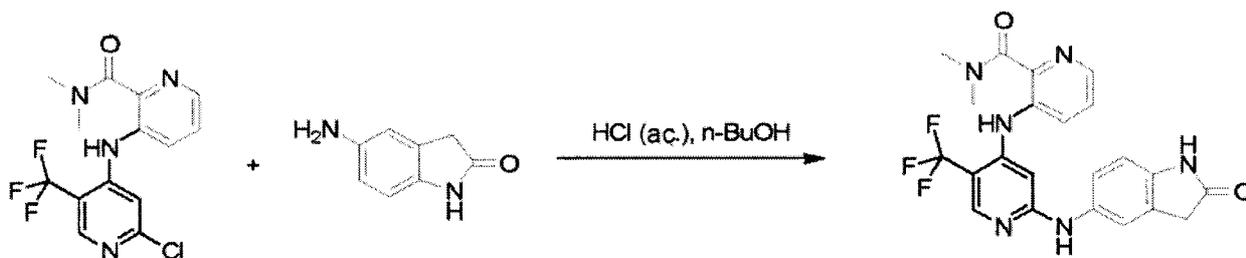
3-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N,N-dimetilpicolinamida



Se aplicó el método C.

N,N-Dimetil-3-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)picolinamida

10

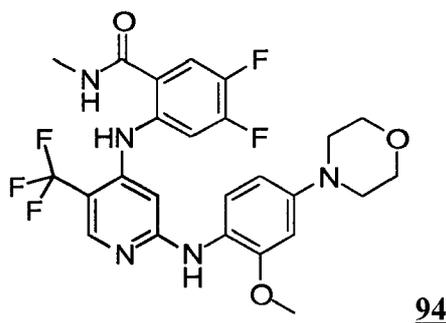


Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,43 (s ancho, 1H), 8,66 (s ancho, 1H), 8,43 (dd, J = 4,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,96 (s, 3H); ESI-EM (m/z): 457,15 (M+1).

15

Ejemplo 85

4,5-Difluoro-2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



4,5-Difluoro-N-metil-2-nitrobenzamida

20

A una mezcla de ácido 4,5-difluoro-2-nitrobenzoico (1,872 g, 9,22 mmol), clorhidrato de metilamina (0,75 g, 1,2 eq.), EDC (2,12 g, 1,2 eq.), HOBt (1,5 g, 1,2 eq.) en DMF (20 ml) se le añadió DIEA (5,0 ml, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se concentró y se disolvió el producto bruto en EtOAc. Se lavó con NaHCO₃ saturado. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/Hex al 20%~80%) para obtener el producto deseado 4,5-difluoro-N-metil-2-nitrobenzamida (1,33 g, rendimiento del 67% aislado).

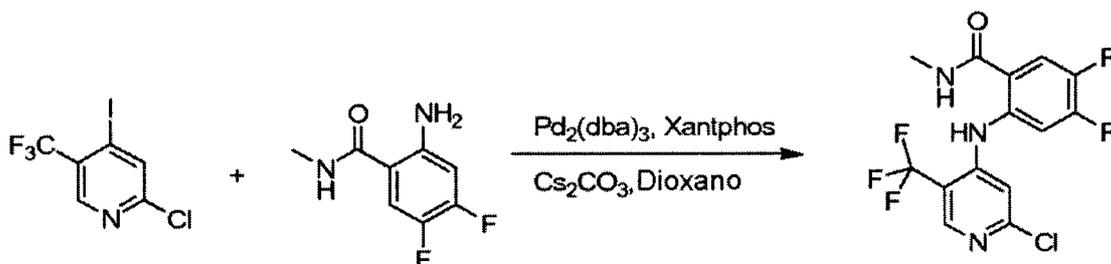
25

2-Amino-4,5-difluoro-N-metilbenzamida

A 4,5-difluoro-N-metil-2-nitrobenzamida (1,33 g, 6,15 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió Pd/C (Pd al 10% en

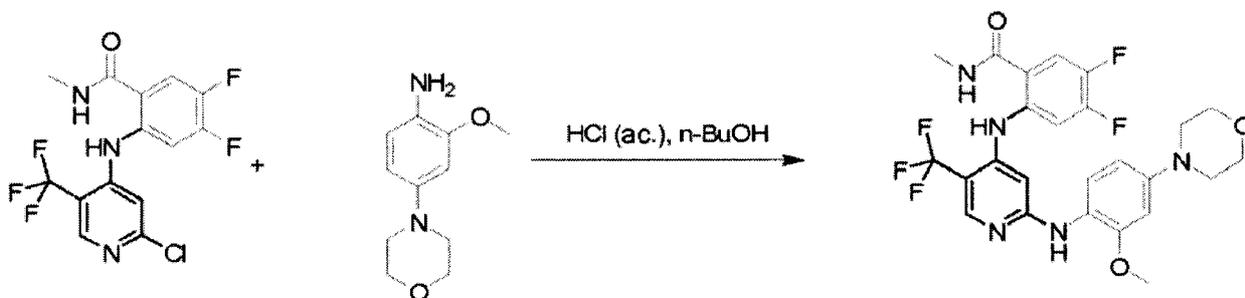
carbono, 200 mg, 15% en peso) bajo argón. Se usó un globo de hidrógeno como fuente de hidrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó el lecho de Celite varias veces. Se eliminó el disolvente se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el producto deseado (rendimiento cuantitativo).

5 2-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-4,5-difluoro-N-metilbenzamida



Se aplicó el método C.

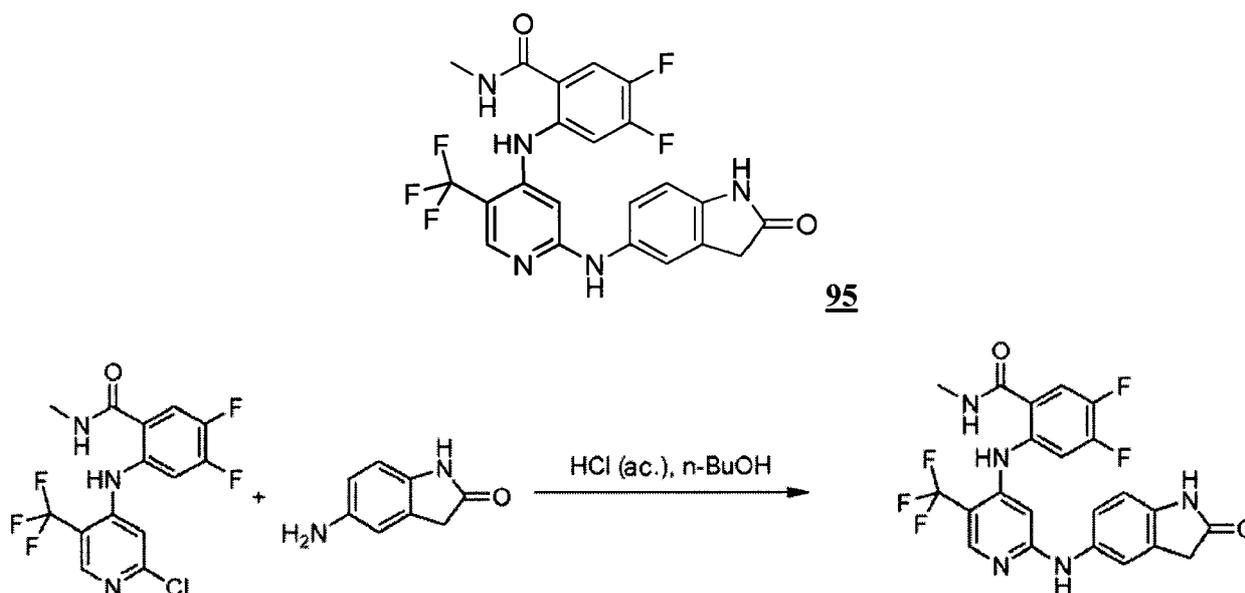
4,5-Difluoro-2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



- 10 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 10,06 (s ancho, 1H), 8,97-8,91 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66-6,60 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,76 (m, 4H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 538,2 (M+1).

Ejemplo 86

15 4,5-Difluoro-N-metil-2-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

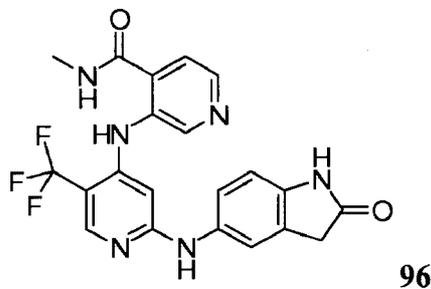


Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 10,21 (s ancho, 1H), 8,95-8,90 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,79-7,73

(m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 478,1 (M+1).

Ejemplo 87

N-Metil-3-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)isonicotinamida



5

N-Metil-3-nitroisonicotinamida

10

A la mezcla de ácido 3-nitroisonicotínico (4,78 g, 28,4 mmol), clorhidrato de metilamina (2,88 g, 1,5 eq.), EDC (6,53 g, 1,2 eq.), HOBT (4,59 g, 1,2 eq.) en DMF (50 ml) se le añadió DIEA (25 ml, 5,0 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró y se disolvió el producto bruto en EtOAc. Se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 . Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM al 0%~20%) para obtener el producto deseado N-metil-3-nitroisonicotinamida (878 mg, rendimiento del 17% aislado).

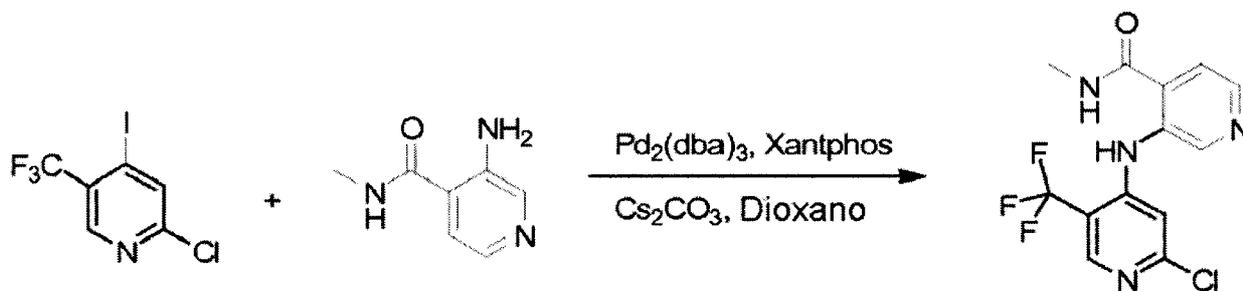
3-Amino-N-metilisonicotinamida

15

A N-metil-3-nitroisonicotinamida (0,878 g) en metanol (50 ml) se le añadió Pd/C (Pd al 10% en carbono, 100 mg, 11% en peso) bajo argón. Se usó un globo de hidrógeno como fuente de hidrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó el lecho de Celite varias veces. Se combinó la fase de metanol, se concentró y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el producto deseado (rendimiento cuantitativo).

3-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilisonicotinamida

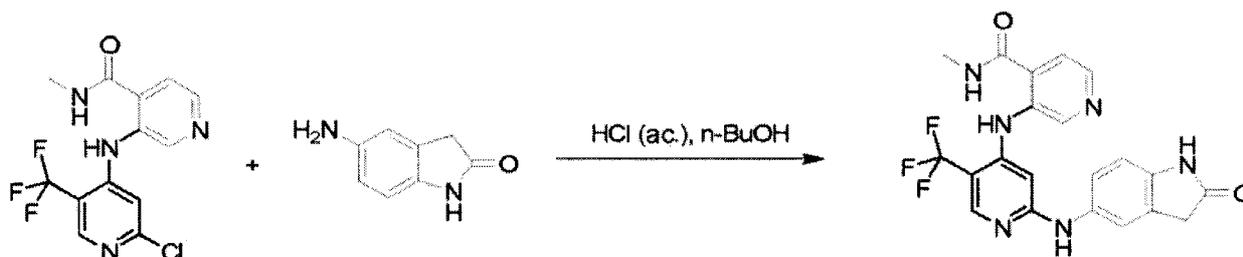
20



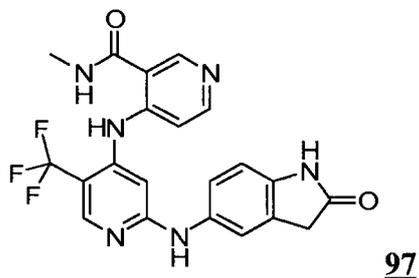
Se aplicó el método C.

N-Metil-3-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)isonicotinamida

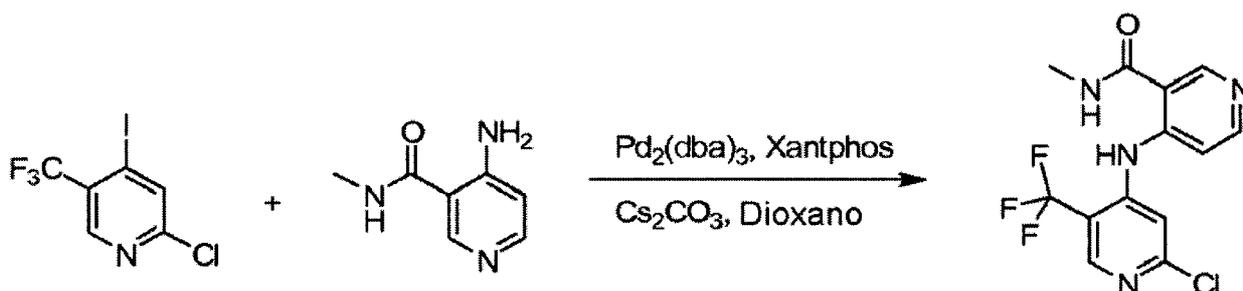
25



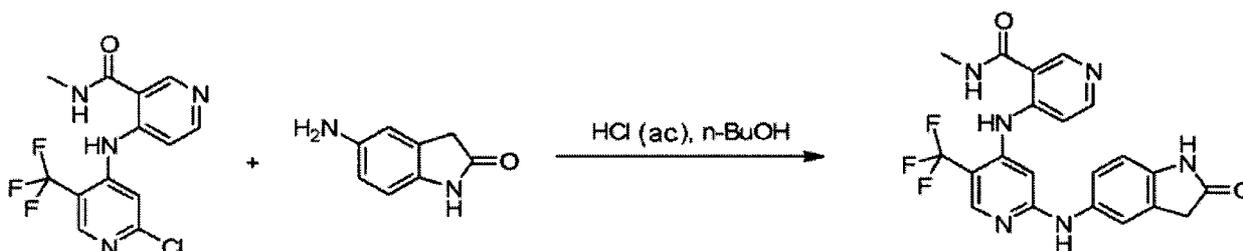
Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 10,13 (s ancho, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,12 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 443,2 (M+1).

Ejemplo 88**N-Metil-4-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)nicotinamida****4-Amino-N-metilnicotinamida**

- 5 A la mezcla de ácido 4-aminonicotínico (691 mg, 5,0 mmol), clorhidrato de metilamina (410 mg, 1,2 eq.), EDC (1,15 g, 1,2 eq.), HOBT (810 mg, 1,2 eq.) en DMF (20 ml) se le añadió DIEA (3,0 ml, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró y se disolvió en EtOAc. Se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. Se concentró y se purificó mediante gel de sílice con cromatografía (MeOH/DCM al 0%~20%) para obtener el producto deseado 4-amino-N-metilnicotinamida.
- 10 4-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilnicotinamida



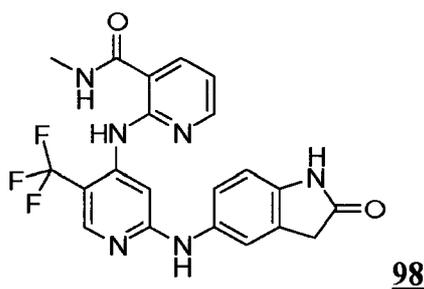
Se aplicó el método C.

N-Metil-4-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)nicotinamida

- 15 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de HCl del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,08 (d a, J = 3,6 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,49-8,41 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 443,2 (M+1).

Ejemplo 89

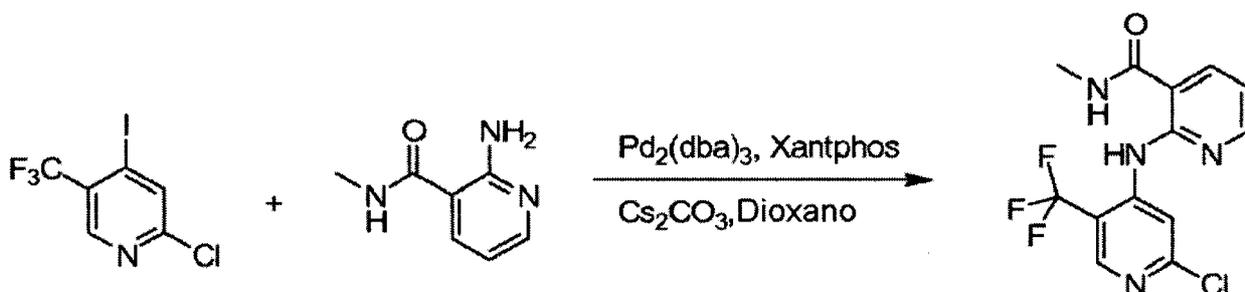
- 20 **N-Metil-2-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)nicotinamida**



2-Amino-N-metilnicotinamida

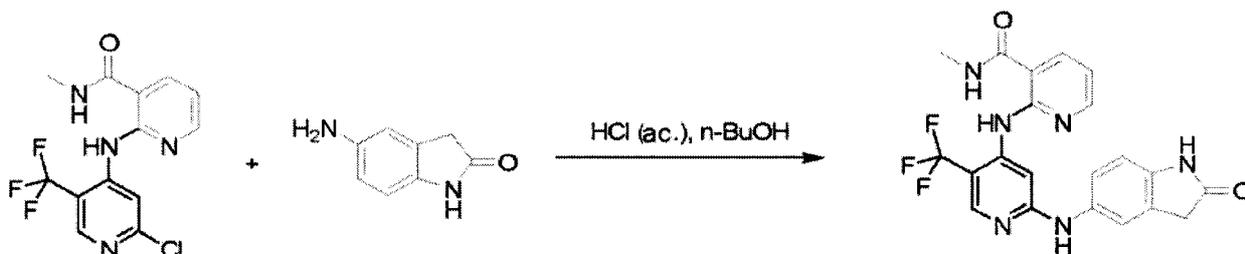
5 A la mezcla de ácido 2-aminonicotínico (2,0 g, 14,5 mmol), clorhidrato de metilamina (1,47 g, 1,5 eq.), EDC (4,49 g, 1,5 eq.), HOBT (2,35 g, 1,2 eq.) en DMF (20 ml) se le añadió DIEA (7,6 ml, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto bruto y se disolvió en EtOAc. Se lavó con NaHCO₃ saturado. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM al 0%~20%) para obtener el producto deseado 2-amino-N-metilnicotinamida (2,16 g, rendimiento del ~98% aislado).

2-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilnicotinamida



10 Se aplicó el método C.

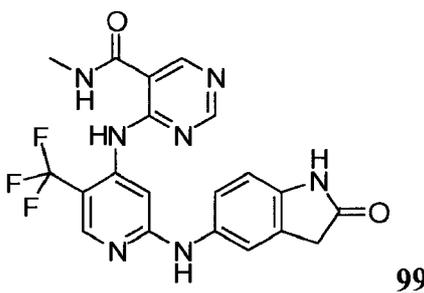
N-Metil-2-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)nicotinamida



15 Se aplicó el método F. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,40 (s ancho, 1H), 8,90-8,85 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 4,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,81 (d, J = 4,8 Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 443,1 (M+1).

Ejemplo 90

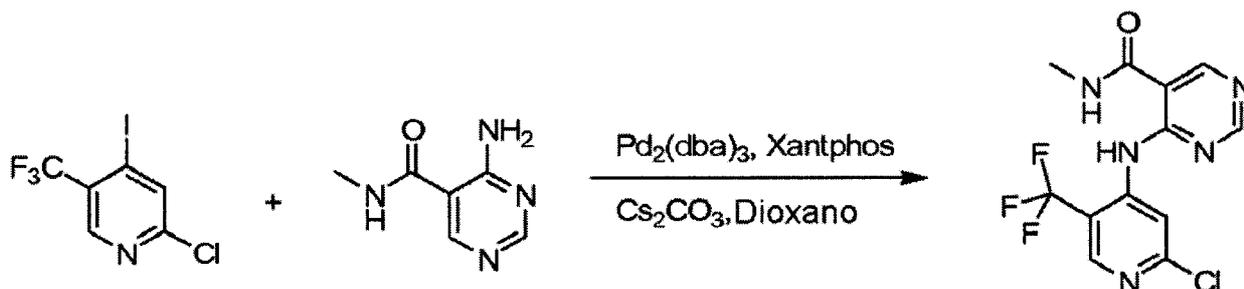
N-Metil-4-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



4-Amino-N-metilpirimidin-5-carboxamida

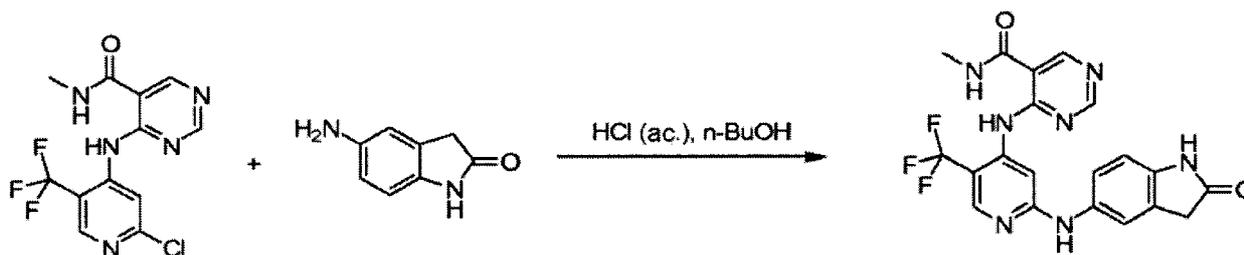
5 A la mezcla de ácido 4-aminopirimidina-5-carboxílico (0,75 g, 5,39 mmol), clorhidrato de metilamina (0,44 g, 1,2 eq.), EDC (1,67 g, 1,5 eq.), HOBt (0,87 g, 1,2 eq.) en DMF (20 ml) se le añadió DIEA (3,8 ml, 4,0 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto bruto y se disolvió en EtOAc. Se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM al 0%~20%) para obtener el producto deseado 4-amino-N-metilpirimidina-5-carboxamida (0,701 g, rendimiento del 85% aislado).

4-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilpirimidina-5-carboxamida

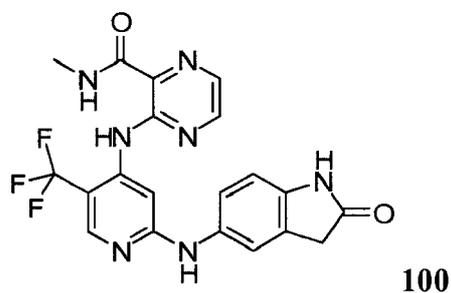


10 Se aplicó el método C.

N-Metil-4-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)pirimidina-5-carboxamida



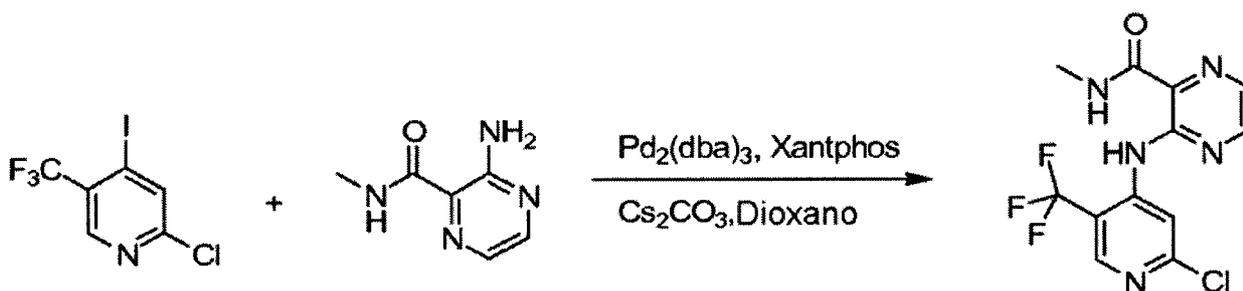
15 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,05-9,01 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 444,15 (M+1).

Ejemplo 91N-Metil-3-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida

20 3-Amino-N-metilpirazin-2-carboxamida

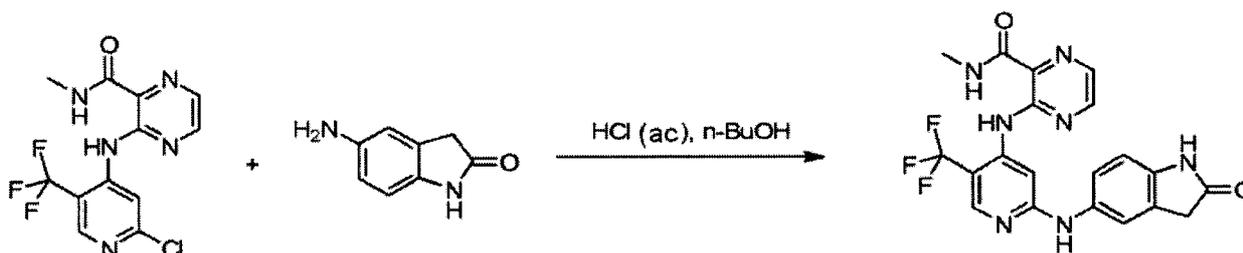
25 Se agitó una mezcla de ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico (965 mg, 6,94 mmol), clorhidrato de metilamina (697 mg, 10,3 mmol), EDCI (1,61 g, 8,4 mmol), HOBt (1,136 g, 8,4 mmol) y DIEA (2,42 ml, 13,9 mmol) en DMF (24 ml) a temperatura ambiente durante 48 h. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de gel de sílice (Combiflash-Companion; gradiente de DCM/MeOH) para dar el compuesto del título.

3-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilpirazin-2-carboxamida



Se aplicó el método B.

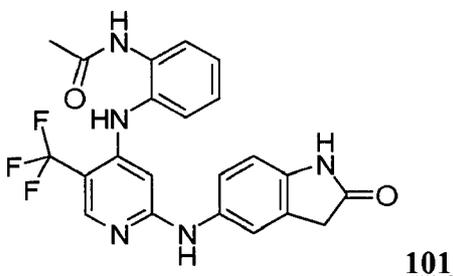
N-Metil-3-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)pirazin-2-carboxamida



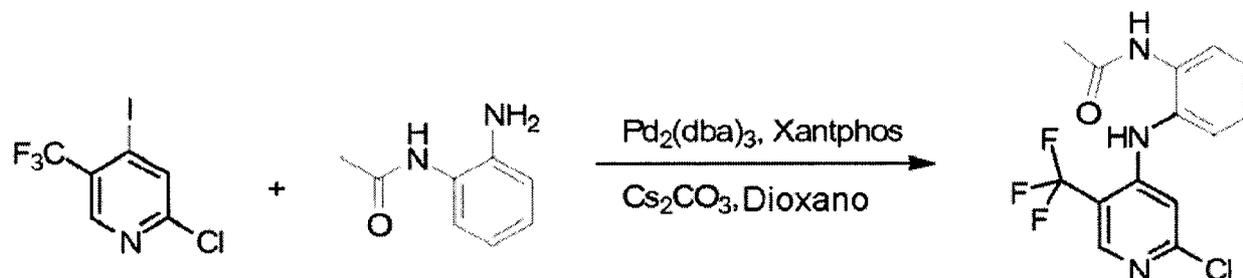
- 5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido parduzco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,98 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,18 (q, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -58,8 (s, 3F), -74,6 (s, 3F); EM (m/z): 444,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 92

- 10 N-(2-(2-(2-Oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)fenil)acetamida

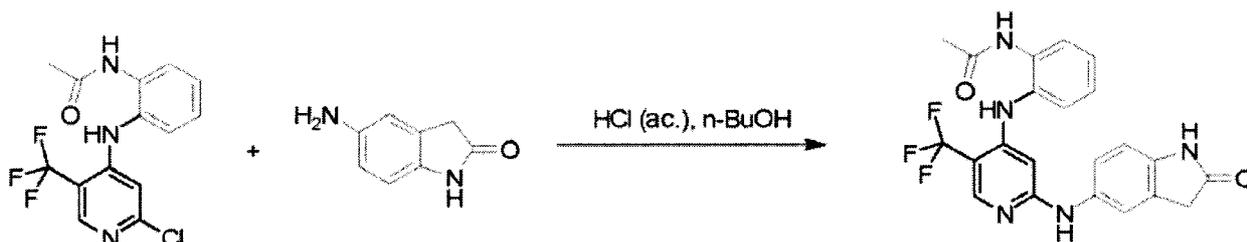


N-(2-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)fenil)acetamida



Se aplicó el método C.

- 15 N-(2-(2-(2-Oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)fenil)acetamida

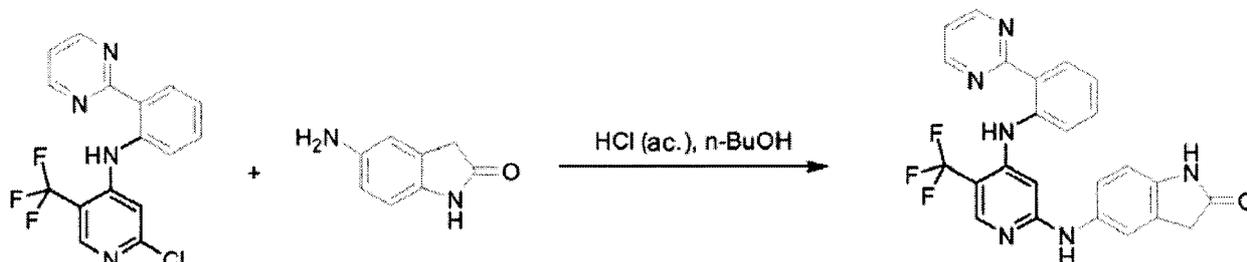
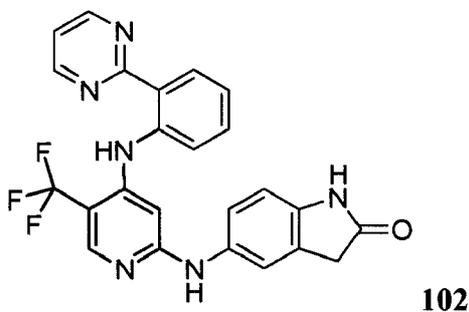


5

Se aplicó un procedimiento similar al método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,43 (s ancho, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,05 (s, 3H); ESI-EM (m/z): 442,2 (M+1).

Ejemplo 93

5-(4-(2-(Pirimidin-2-il)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)indolin-2-ona



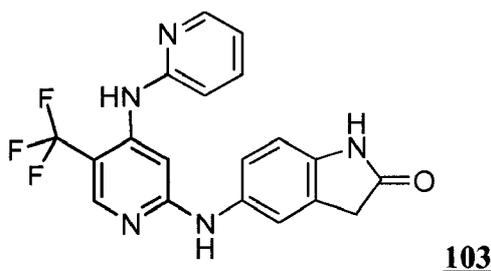
10

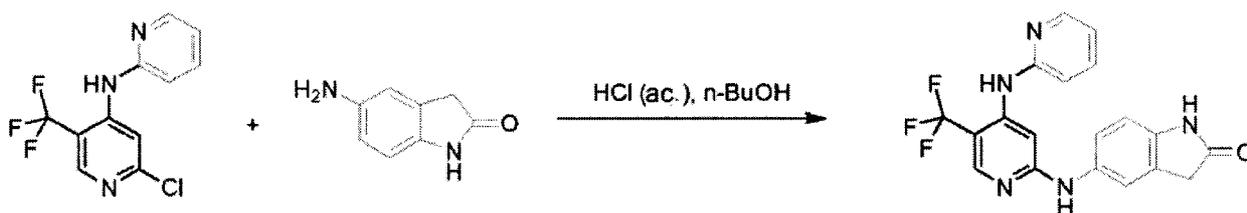
Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,26 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,93 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,42 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,8, 8,2$ Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 2,1, 8,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,46 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59,6 (s, 3F), -74,6 (s, 3F); EM (m/z): 463,2 [M+1] $^+$.

15

Ejemplo 94

5-(4-(Piridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)indolin-2-ona

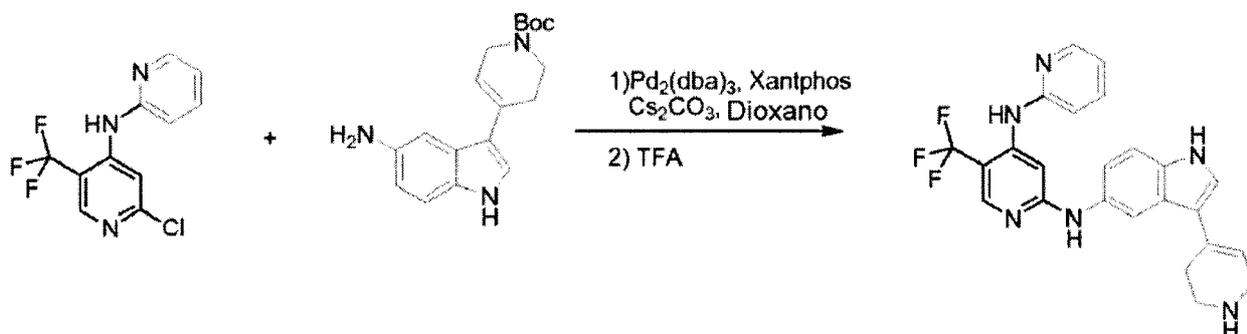
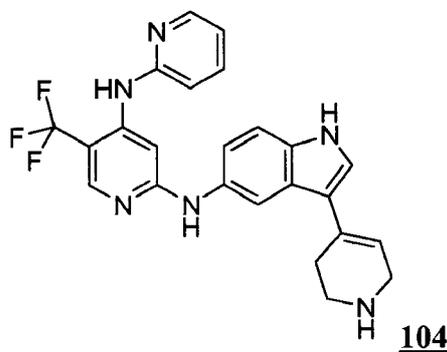




5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,33 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,2, 5,0$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 2,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H); ^{19}F -RMN (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -58,2 (s, 3F), -74,6 (s, 3F); EM (m/z): 386,2 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 95

N^4 -(Piridin-2-il)- N^2 -(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,4-diamina



10

15

Se aplicó el método D seguido por tratamiento con TFA. Se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título como un sólido. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s ma, 1H), 9,08 (s ancho, 2H), 8,86 (s ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H); ESI-EM (m/z): 451,0 (M+1).

4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

20

Se desgasificó la mezcla de 3-bromo-5-nitro-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (341,2 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (309,2 mg, 1,0 eq.), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (0) (231,1 mg, 0,2 eq.), Na_2CO_3 (2 M, 1,5 ml, 3,0 eq.) y dioxano (10 ml) y se calentó a 120°C en un sintetizador de horno microondas durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar Na_2CO_3 y catalizador. Se usó EtOAc para lavar el lecho de Celite. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante gel de sílice con cromatografía (MeOH/DCM al 0%~20%) para obtener el producto deseado 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (184,1 mg, rendimiento del 54% aislado).

25

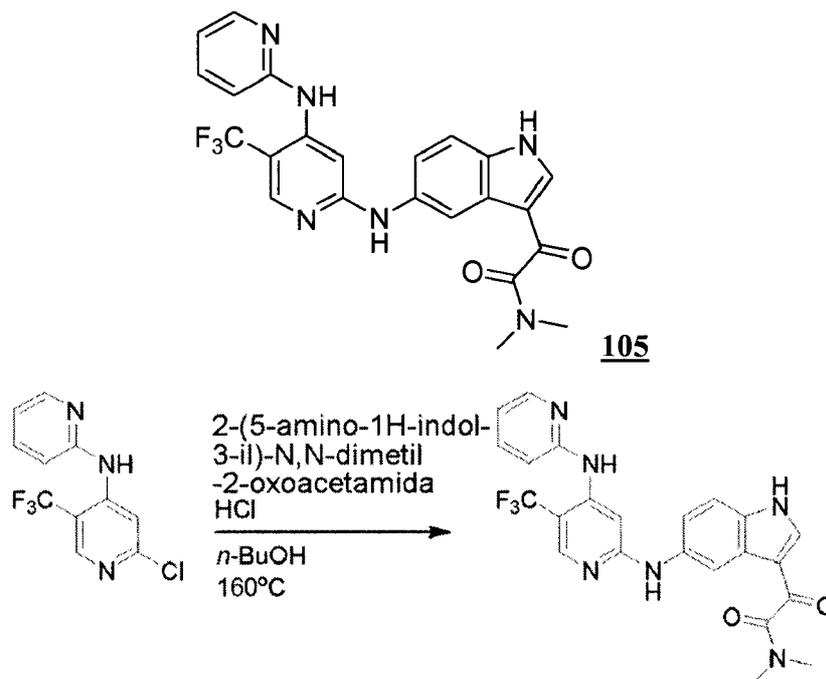
4-(5-amino-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 7,4 ml de dioxano, 5,5 ml de etanol y 3,7 ml de agua destilada se le añadió 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (184 mg, 0,54 mmol). A la mezcla se le añadió hierro (0) pulverizado (0,15 g, 5,0 eq.) y cloruro de amonio (0,885 g, 4,0 eq.). Se calentó la reacción hasta 70°C bajo argón

durante 3 h. Se enfrió la reacción y se filtró y se lavó con MeOH. Se eliminó el disolvente para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado 4-(5-amino-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo 96

5 N,N-Dimetil-2-oxo-2-(5-(4-(piridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)acetamida



10 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H); EM (*m/z*): 469,2 [M+1]⁺.

N,N-Dimetil-2-(5-nitro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

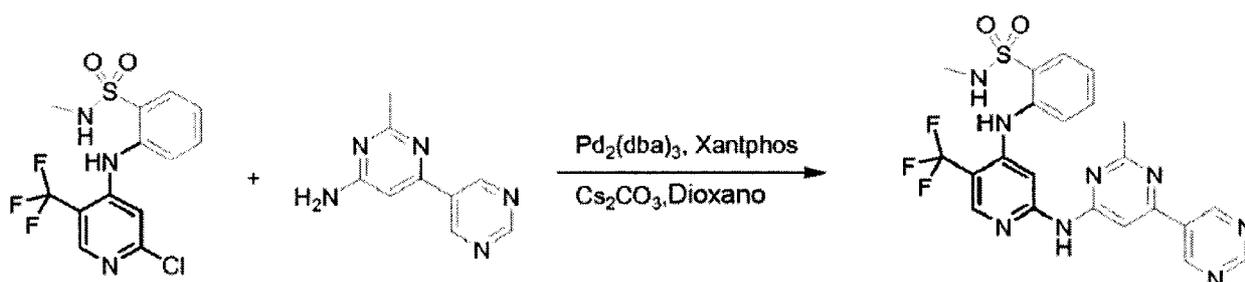
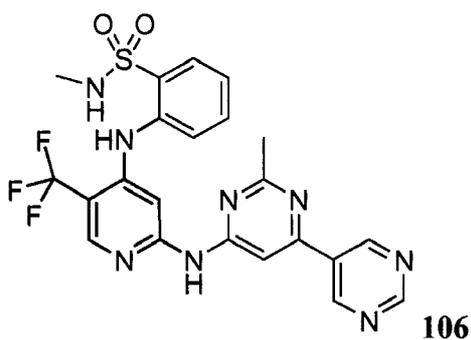
15 Referencia: Macor, J.E.; Post, R.; Ryan, K. Synth. Commun. 1993, 23, 65-72. A una mezcla con agitación de 5-nitroindol (5,00 g, 30,8 mmol) y ftalimida (2,00 g, 40% en peso) en éter anhidro (125 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (8,09 ml, 95,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se retiraron los sólidos por filtración, se aclararon con varias porciones de éter y se secaron al aire durante 15 min. Se suspendió este producto intermedio en 100 ml de éter anhidro y se enfrió hasta 0°C. A esta mezcla se le añadió dimetilamina 2 M en THF (154 ml, 0,308 mol) en pequeños incrementos. Tras completarse la adición se agitó la reacción durante 1 h adicional a temperatura ambiente. Se evaporaron los compuestos volátiles y el producto bruto recristalizó en MeOH a reflujo proporcionó N,N-dimetil-2-(5-nitro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (5,2 g, 20,02 mmol, 65%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,77 (bs, 1H), 8,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (dd, *J* = 2,3, 8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (s, 3H).

N,N-Dimetil-2-(5-nitro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

25 Se agitó una mezcla de N,N-dimetil-2-(5-nitro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (500 mg, 1,91 mmol) y paladio al 10% sobre carbono en MeOH (30 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó el lecho de Celite con MeOH (100 ml). Se concentraron los compuestos volátiles para proporcionar N,N-dimetil-2-(5-nitro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (0,375 mg, 1,62 mmol, 85%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,93 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,37 (bs, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 4,95 (bs, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).

30 Ejemplo 97

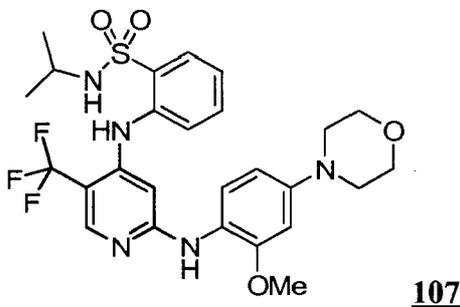
N-Metil-2-(2-(2-metil-4,5'-bipirimidin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzenosulfonamida



5 Se aplicó el método D. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,54 (s, 1H), 9,32 (s, 3H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 1,2, 7,9$ Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 1H), 2,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,43 (s, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -59,3 (s, 3F); EM (m/z): 517,15 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 98

N-Isopropil-2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzenosulfonamida



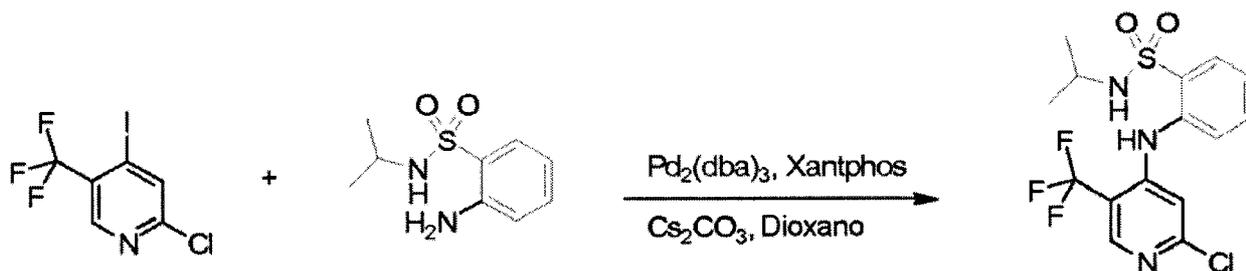
10 N-Isopropil-2-nitrobenzenosulfonamida

A la disolución de cloruro de 2-nitrobenzo-1-sulfonilo (1,11 g, 5,0 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió isopropilamina (0,85 ml, 2,0 eq.) y Et_3N (1,4 ml, 2,0 eq.). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el producto deseado N-isopropil-2-nitrobenzenosulfonamida (0,774 g, rendimiento del 63% aislado).

15 2-Amino-N-isopropilbenzenosulfonamida

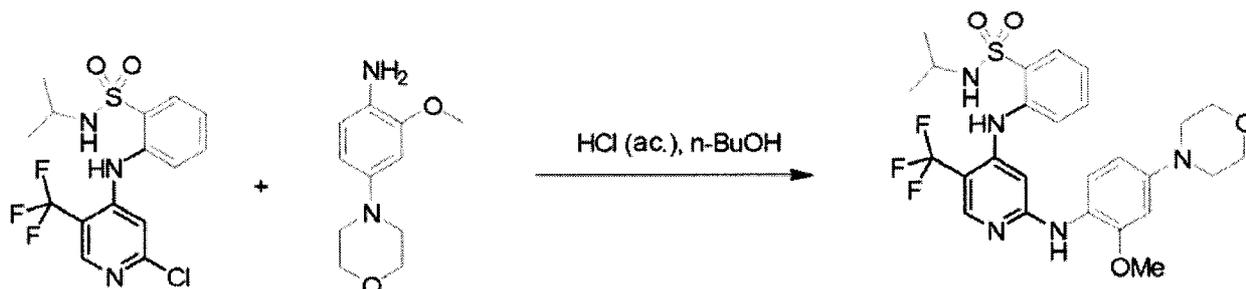
20 A N-isopropil-2-nitrobenzenosulfonamida (774 mg) en metanol (50 ml) se le añadió Pd/C (Pd al 10% en carbono, 150 mg, 19% en peso) bajo protección de argón. Se usó un globo de hidrógeno como fuente de hidrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó el lecho de Celite varias veces. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el producto deseado 2-amino-N-isopropilbenzenosulfonamida (rendimiento cuantitativo).

2-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-isopropilbenzenosulfonamida



Se aplicó el método C.

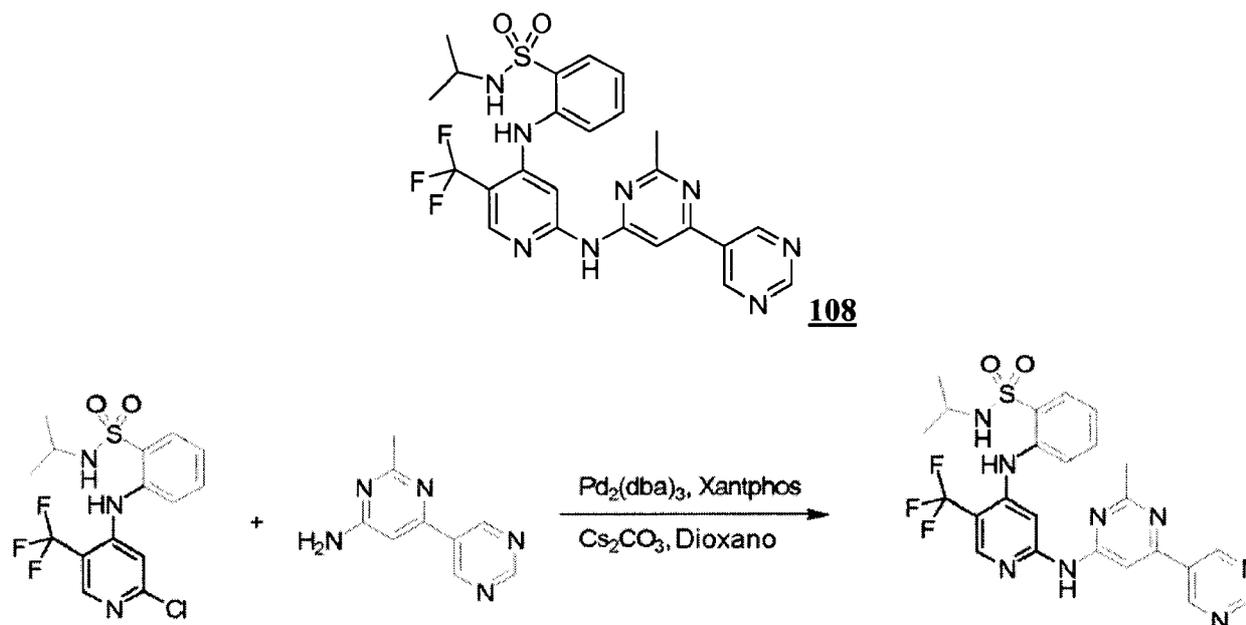
N-Isopropil-2-(2-(2-metoxi-4-morfolinofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzenosulfonamida



- 5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s ancho, 1H), 8,26 (s ancho, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,11 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

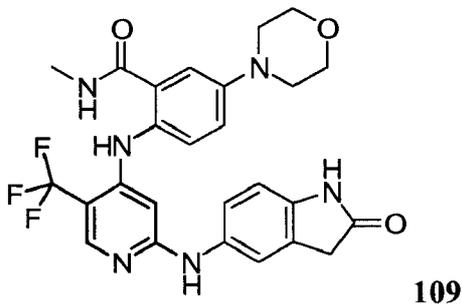
10 Ejemplo 99

N-Isopropil-2-(2-(2-metil-4,5'-bipirimidin-6-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzenosulfonamida



- 15 Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s ancho, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (s ancho, 1H), 8,25 (s ancho, 1H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); ESI-EM (m/z): 545,2 (M+1).

Ejemplo 100

N-Metil-5-morfolino-2-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida

5-Fluoro-N-metil-2-nitrobenzamida

5 A la mezcla de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (371 mg, 2,0 mmol), clorhidrato de metilamina (162 mg, 1,2 eq.), EDC (575 mg, 1,5 eq.), HOBt (324 mg, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se le añadió DIEA (1,8 ml, 5,0 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró el producto bruto y se disolvió en EtOAc. Se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM al 0%~20%) para obtener el producto deseado 5-fluoro-N-metil-2-nitrobenzamida (356 mg, rendimiento del 90% aislado).

10 N-Metil-5-morfolino-2-nitrobenzamida

A la disolución de 5-fluoro-N-metil-2-nitrobenzamida (178 mg, 0,9 mmol) y morfolina (94 mg, 1,2 eq.) en DMF anhidro (3,0 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (350 mg, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla a 100°C en un baño de aceite durante la noche. Se enfrió la mezcla y se eliminó el disolvente para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el compuesto deseado N-metil-5-morfolino-2-nitrobenzamida (206 mg, rendimiento del 86% aislado).

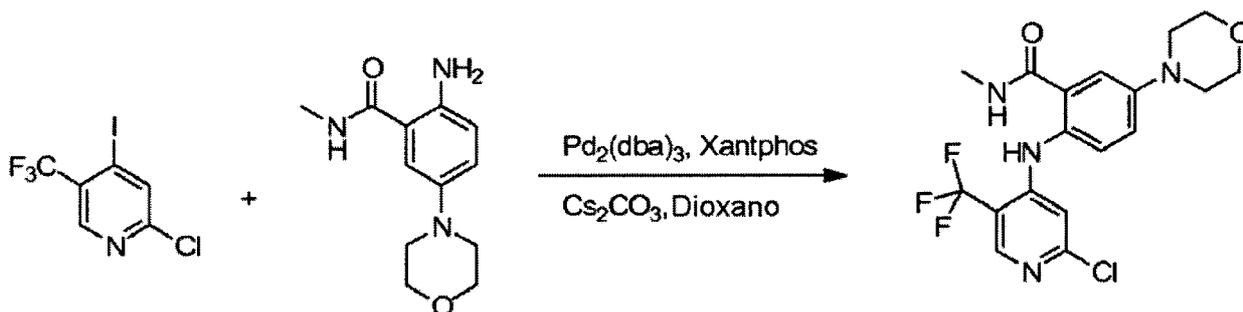
15

2-Amino-N-metil-5-morfolinobenzamida

A N-metil-5-morfolino-2-nitrobenzamida (256 mg) en etanol (20 ml) se le añadió Pd/C (Pd al 10% en carbono, 50 mg, 20% en peso) bajo argón. Se usó un globo de hidrógeno como fuente de hidrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó el lecho de Celite varias veces. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice para obtener el producto deseado 2-amino-N-metil-5-morfolinobenzamida (rendimiento cuantitativo).

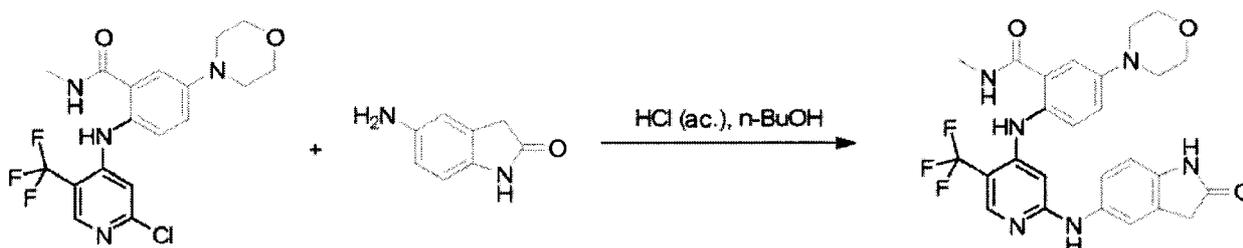
20

2-(2-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metil-5-morfolinobenzamida



Se aplicó el método C.

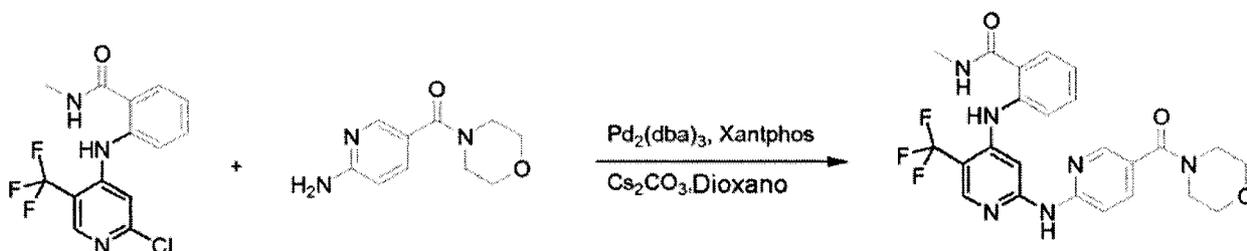
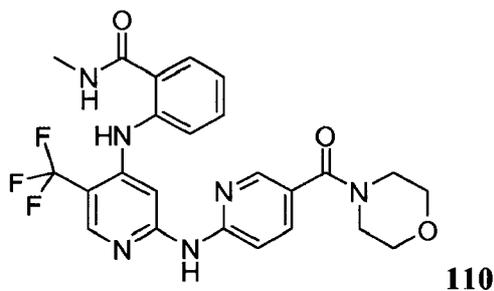
25 N-Metil-5-morfolino-2-(2-(2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,56 (s ancho, 1H), 8,57 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20-7,12 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,76 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,16 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); ESI-EM (m/z): 527,2 (M+1).

5 Ejemplo 101

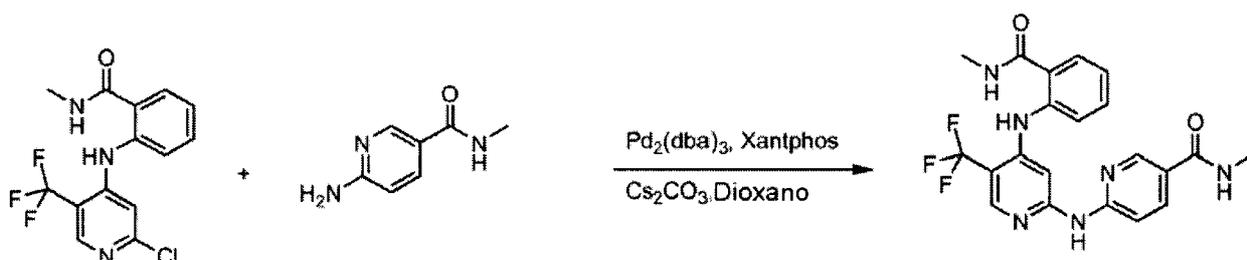
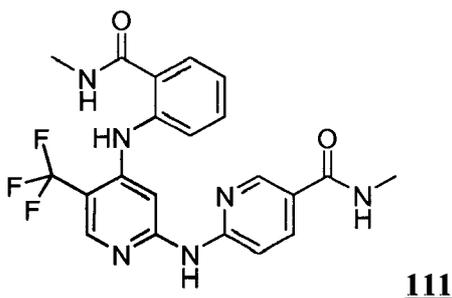
N-Metil-2-(2-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



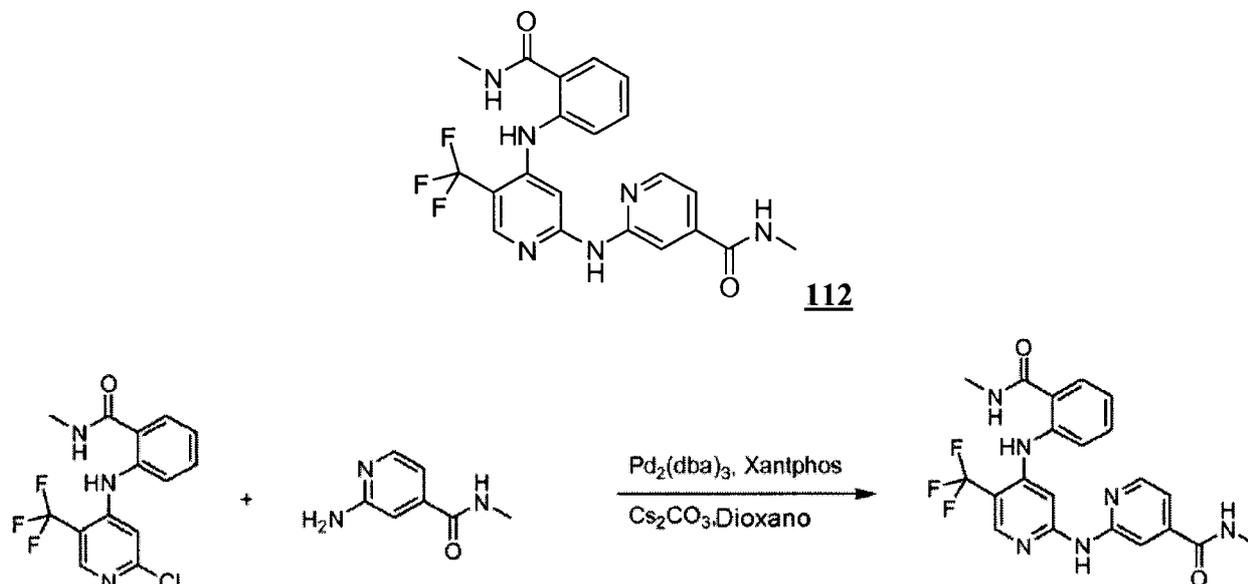
10 Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,55 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,71 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 2,3, 8,6$ Hz, 2H), 7,75 (dd, $J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 3,61 (s a, 4H), 3,51 (s a, 4H), 2,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60,1 (s, 3F), -74,45 (s, 3F); EM (m/z): 501,2 [M+1] $^+$.

Ejemplo 102

15 N-Metil-6-(4-(2-(metilcarbamoil)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)nicotinamida



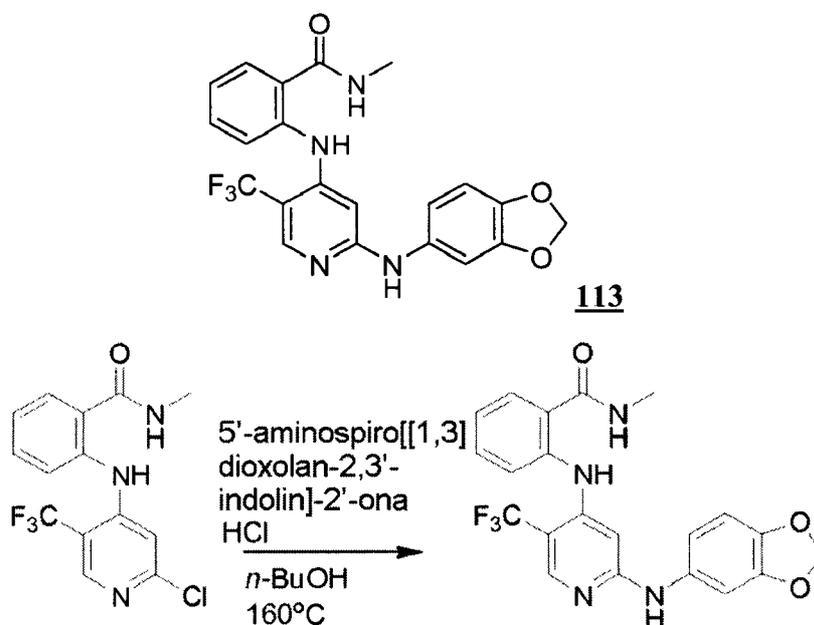
20 Se aplicó el método D. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,47 (s a, 1H), 10,37 (s a, 1H), 8,71 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,39 (q, s, 2H), 8,08 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 4,6$ Hz, 6H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,8 (s, 3F); EM (m/z): 445,1 [M+1] $^+$.

Ejemplo 103N-Metil-2-(4-(2-(metilcarbamoil)fenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)isonicotinamida

- 5 Se aplicó el método D. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,73-8,66 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,1, 5,3$ Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -60,2 (s, 3F), -74,4 (s, 3F); EM (m/z): 445,1 $[\text{M}+1]^+$.

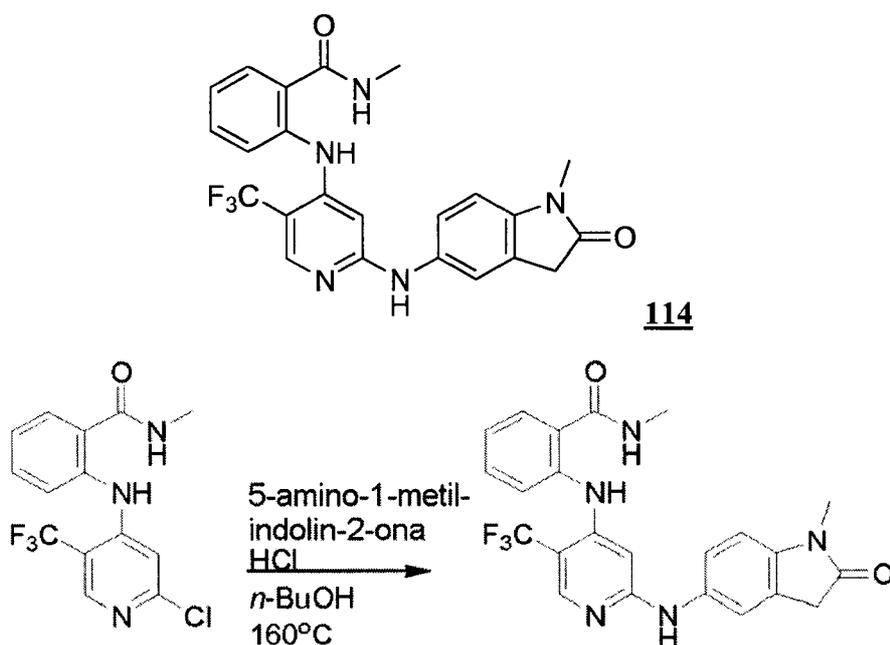
Ejemplo 104

- 10 2-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



- 15 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 1,0, 8,2$ Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); EM (m/z): 431,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 105N-Metil-2-(2-(1-metil-2-oxoindolin-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



5 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,29 (s, 1H), 9,42 (s a, 1H), 8,68 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,3, 7,9$ Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,33 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); EM (m/z): 456,1 $[\text{M}+1]^+$.

2-Cloro-N-metil-N-(4-nitrofenil)acetamida

10 Referencia: Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12084-12085. Se añade cloruro de cloroacetilo (1,05 ml, 13,1 mmol) en una porción a una mezcla bifásica de N-metil-4-nitroanilina (1,0 g, 6,57 mmol), KOH (1,11 g, 19,7 mmol) en 12 ml de EtOAc y 12 ml de H_2O , enfriada hasta 0°C . Se agita la mezcla resultante a esta temperatura durante 5 min, entonces se eliminó el baño de hielo y se permitió que se calentara hasta TA. Se agitó la reacción durante una hora adicional a TA.

1-Metil-5-nitroindolin-2-ona

Referencia: Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12084-12085

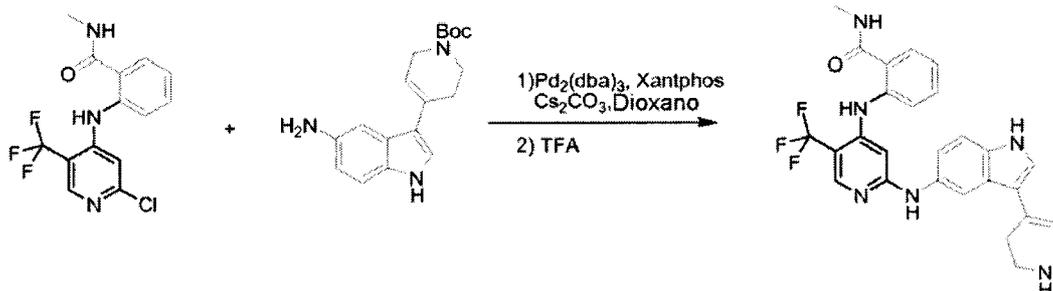
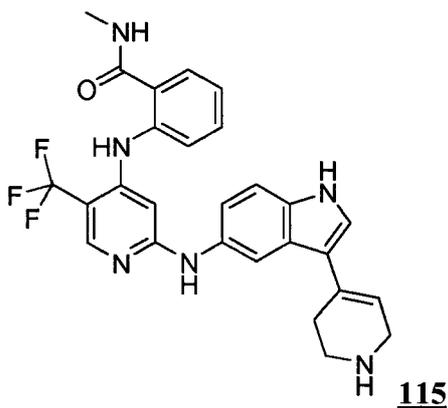
15 Se calentó la mezcla de 2-cloro-N-metil-N-(4-nitrofenil)acetamida (100 mg, 0,44 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0,022 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (13 mg, 0,044 mmol) y trietilamina (91 μl , 0,66 mmol) en tolueno a 80°C durante 3 h. La reacción estaba completa al 78% mediante RMN.

5-Amino-1-metilindolin-2-ona

20 A una suspensión de 1-metil-5-nitroindolin-2-ona (92 mg, 0,48 mmol) en 20 ml de MeOH, se le añadió Pd(C) (9,2 mg, 10% en peso). Se tapó el matraz de fondo redondo con un septo de caucho y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras 18 h se evacuó el gas hidrógeno introduciendo argón al matraz de fondo redondo. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se lavó el Celite con EtOAc (2X 30 ml). Se evaporaron los compuestos volátiles para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 106

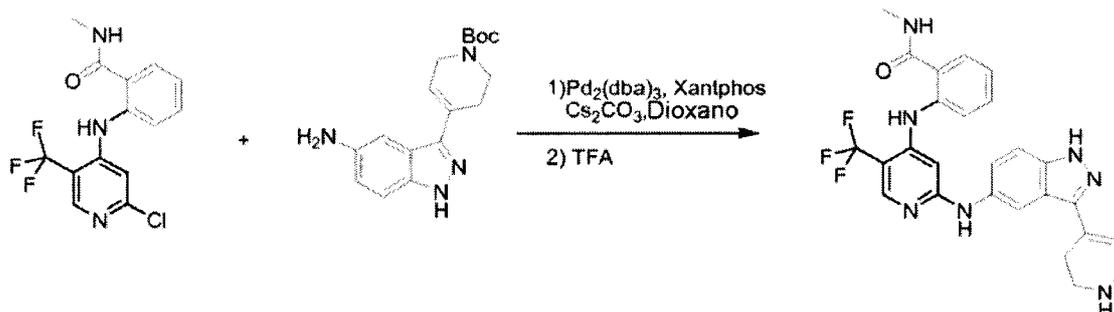
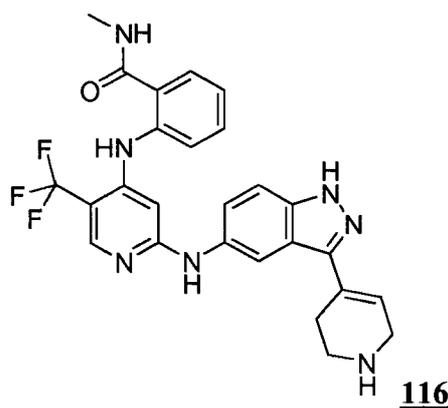
25 N-Metil-2-(2-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



5 Se aplicó el método D seguido por tratamiento con TFA. Se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo la sal de bis-TFA del compuesto del título como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 9,05 (s ancho, 2H), 8,77-8,72 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,77-2,72 (m, 2H); ESI-EM (m/z): 506,98 (M+1).

Ejemplo 107

N-Metil-2-(2-(3-(1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il)-1H-indazol-5-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)benzamida



10

Se aplicó el método D seguido por tratamiento con TFA. Se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo la sal de

bis-TFA del compuesto del título como un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 9,11 (s ancho, 1H), 8,77 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,67-8,64 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 5H).

5 4-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

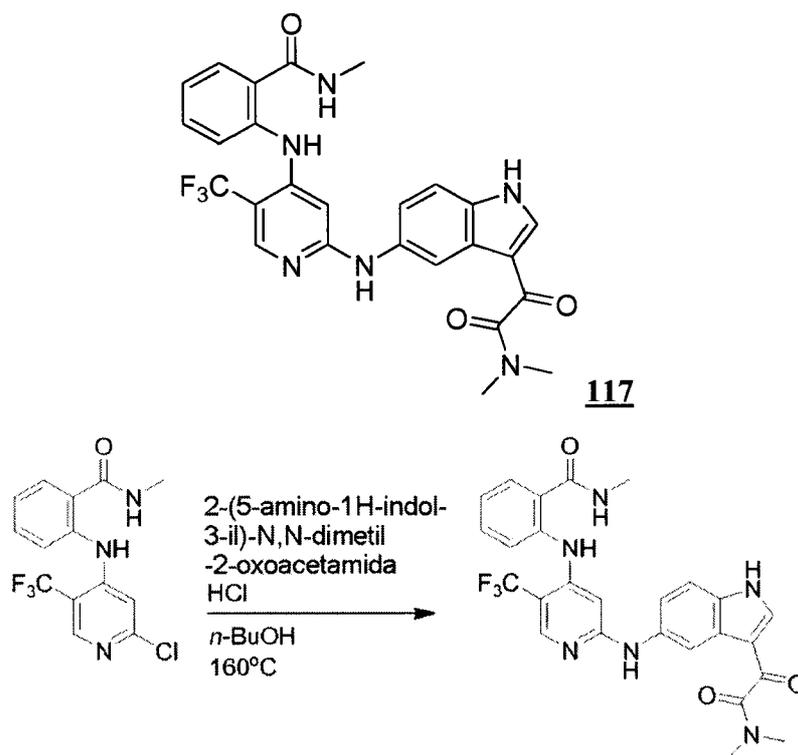
Se desgasificó la mezcla de 3-bromo-5-nitro-1H-indazol (484,1 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (927,7 mg, 1,0 eq.), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (0) (462 mg, 0,2 eq.), Na_2CO_3 (2 M, 3,0 ml, 3,0 eq.) en dioxano (12 l) y se calentó a 120°C en un sintetizador de horno microondas durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar Na_2CO_3 y catalizador. Se lavó el lecho de Celite con EtOAc. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH/DCM al 0%~20%) para obtener el producto deseado 4-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (618 mg, rendimiento del 90% aislado).

15 4-(5-amino-1H-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 25 ml de dioxano, 19 ml de etanol y 12 ml de agua destilada se le añadió 4-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (618 mg, 1,79 mmol). A la mezcla se le añadió hierro pulverizado (0) (502 mg, 5,0 eq.) y cloruro de amonio (385 mg, 4,0 eq.). Se calentó la reacción hasta 70°C bajo argón durante 3 h. Se enfrió la reacción, se filtró y se lavó con MeOH. Se eliminó el disolvente para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado 4-(5-amino-1H-indazol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.

20 Ejemplo 108

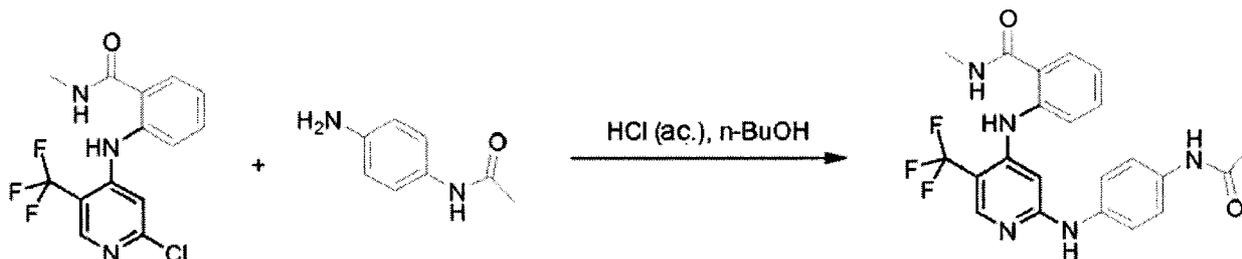
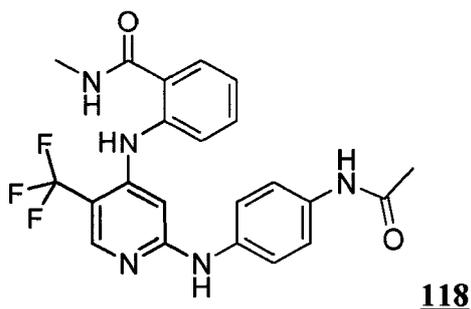
N,N-Dimetil-2-oxo-2-(5-(4-(piridin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)acetamida



25 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,45 (s a, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,63 dd, ($J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,69 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); EM (m/z): 525,1 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 109

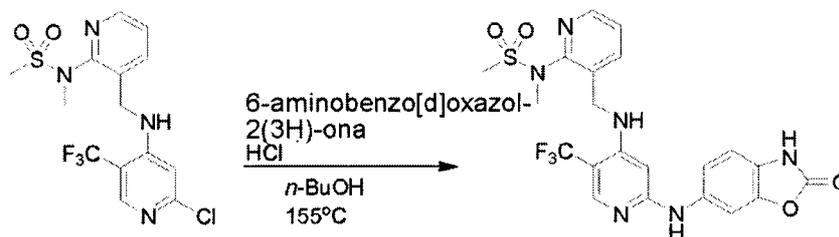
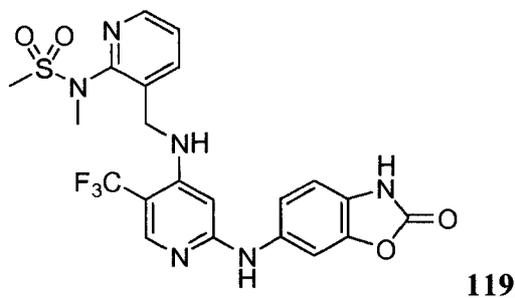
2-(2-(4-acetamidofenilamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)-N-metilbenzamida



Se aplicó un procedimiento similar al método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,67 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 0,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 5H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 2,01 (s, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, d_6 -DMSO) δ -59,3 (s, 3F), -74,45 (s, 3F); EM (m/z): 444,2 [$M+1$] $^+$.

Ejemplo 110

10 N-Metil-N-(3-((2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-ylamino)-5-(trifluorometil)piridin-4-ylamino)-metil)piridin-2-il)metanosulfonamida



15 Se aplicó el método F. Se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,54 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,51 (s ancho, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,97 (s, 3H); EM (m/z): 509,1 [$M+1$] $^+$.

Ejemplo 111: ensayo bioquímico de FAK

Se realizaron todos los experimentos en placas de volumen bajo negras Greiner FIA de 384 pocillos.

20 Se dispensaron 5 μl de una mezcla de un sustrato Ulight-poli GT 200 nM (Perkin Elmer) y ATP 10 μM en tampón de cinasa (Hepes 50 mM pH 7,3, MgCl_2 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,01%, ditrioleitol 2 mM) en los pocillos. Se añadieron 20 μl del 90% de DMSO/el 10% de agua que contenía los compuestos que iban a someterse a prueba a los pocillos. Se comenzó la reacción de cinasa mediante la adición de 5 μl de FAK 1 nM (411-686, activada por Src y

repurificada) en tampón de cinasa. Tras 50 min at TA se detuvo la reacción con 5 μ l de EDTA 40 mM en tampón de detección (Perkin Elmer, tampón de detección de Lance) seguido por una adición de 5 μ l de anticuerpo LANCE Ei-W1024 anti-fosfotirosina (PY20) 8 nM en tampón de detección. Tras 1 h de incubación a TA se leyó la placa en el aparato Viewlux en modo HTRF.

5 Ejemplo 112: ensayo celular de FAK

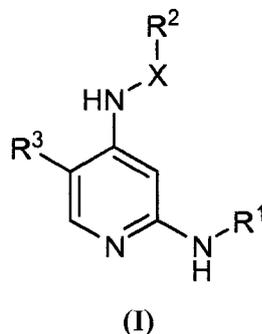
Ensayo de ELISA de FAK pY397: Se siembran en placa células MDA MB231 en placas de 6 pocillos en FBS-DMEM al 10%. Tras permitir la unión durante la noche, se tratan las células con compuestos durante 1 h seguido por un lavado con PBS. Se lisan las células y se cuantifica la cantidad de FAK fosforilado en el lisado usando el kit de ELISA de FAK de Biosource/Invitrogen (Carlsbad, CA).

- 10 Se sometieron a prueba la mayoría de los compuestos 1-123 tal como se muestra en la tabla 1 en este ensayo, y de los compuestos que se sometieron a prueba, todos mostraron concentraciones inhibitoras al 50% (CI_{50}) de menos de 10 μ M frente a cinasa de adhesión focal en el ensayo libre de células anterior, excepto los compuestos 3 y 5 mostrados anteriormente en la tabla 1 que presentan valores de CI_{50} mayores de 10 μ M; o mostraron una inhibición de más del 50% de FAK en el ensayo celular a concentraciones de 1 μ M; o ambos. Algunos de los compuestos no se han evaluado aún para determinar su actividad biológica.
- 15

La invención se ha descrito con referencia a diversos ejemplos y realizaciones no limitativos. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones manteniéndose dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

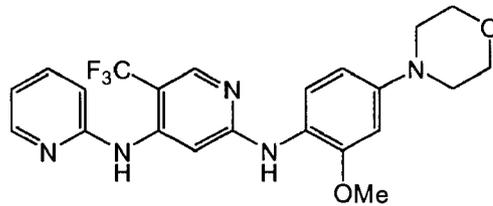


en la que:

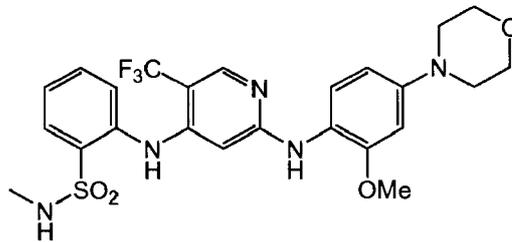
- 5 R^1 y R^2 son cada uno independientemente un sistema de anillos de 5-12 miembros monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático en el que cada sistema de anillos comprende independientemente 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, y cada sistema de anillos está sustituido con 0-5 sustituyentes seleccionados independientemente de Y;
- 10 en los que Y comprende halo, hidroxilo, ciano, tio, nitro, trifluorometilo, oxo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquínico (C₂-C₆), alcoxilo, metilendioxilo, etilendioxilo, NH(R), N(R)₂, SR, C(O)NH(R), C(O)N(R)₂, RC(O)N(R), C(O)C(O)NR₂, C(O)C(O)OR, RC(O)O, ROC(O), ROC(O)O, RC(O), RSO₂, RSO₂-alquilo (C₁-C₃), SO₂N(R)₂, N(R)SO₂R, urea que porta 0-3 R, arilo (C₅-C₁₀), heteroarilo (C₂-C₁₀), dihidroheteroarilo (C₂-C₁₀), tetrahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), hexahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo mono o bicíclico (C₃-C₁₀), o mono- o biciclo-heterociclilo (C₂-C₁₀), en los que cada R comprende independientemente hidrógeno o arilo sustituido o no sustituido o alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, o en los que dos grupos R tomados
- 15 junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico que comprende 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, y sustituidos con 0-3 grupos alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃);
- 20 en los que cualquier alquilo, alqueno, alquínico, alcoxilo, arilo, heteroarilo, dihidroheteroarilo, tetrahidroheteroarilo, hexahidroheteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo de Y o R, o ambos, puede estar sustituido adicionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, tio, nitro, trifluorometilo, oxo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquínico (C₂-C₆), alcoxilo, metilendioxilo, etilendioxilo,
- 25 NH(R), N(R)₂, SR, C(O)NH(R), C(O)N(R)₂, RC(O)N(R), C(O)C(O)NR₂, C(O)C(O)OR, RC(O)O, ROC(O), ROC(O)O, RC(O), RSO₂, RSO₂-alquilo (C₁-C₃), SO₂N(R)₂, N(R)SO₂R, urea que porta 0-3 R, o con un arilo (C₅-C₁₀), heteroarilo (C₂-C₁₀), dihidroheteroarilo (C₂-C₁₀), tetrahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), hexahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo mono o bicíclico (C₃-C₁₀), o mono o biciclo-heterociclilo (C₂-C₁₀) sustituido o no sustituido;
- 30 X es un enlace o alquilo (C₁-C₃) que comprende 0-1 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en NR, O, S, S(O) y S(O)₂, y en los que el alquilo (C₁-C₃) está sustituido con 0-1 grupos hidroxilo, halo, alcoxilo (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃) o dialquilamino (C₁-C₃)₂;
- R^3 es trifluorometilo, halo, nitro o ciano;
- o una sal, tautómero, solvato o hidrato del mismo
- para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 35 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona independientemente de fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, triazol, imidazol, pirazina, piridazina, triazina, indol, 2,3-dihidro-isoindol-1-ona o 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-3 grupos Y.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^2 se selecciona independientemente de fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, triazol, imidazol, pirazina, piridazina, triazina, indol, 2,3-dihidro-isoindol-1-ona o 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-3 grupos Y.
- 40 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X es un enlace o metileno.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que cualquiera o ambos de los sistemas de anillos de 5-12 miembros comprende un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 0-3

sustituyentes Y.

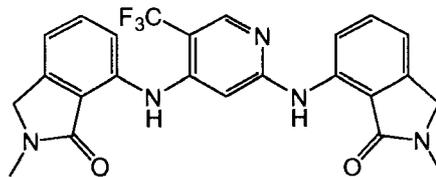
6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Y comprende en al menos una aparición un heterociclilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 0-3 sustituyentes Y.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y comprende en al menos una aparición un heterociclilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido con 0-3 sustituyentes Y.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ o R² o ambos comprenden un grupo fenilo sustituido con 0-3 grupos Y.
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ comprende un grupo fenilo sustituido con morfolino, sustituido con 0-2 grupos Y adicionales.
10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² comprende heteroarilo o dihidroheteroarilo sustituido con 0-3 grupos Y.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R³ es trifluorometilo, nitro, fluoro, cloro, bromo o ciano.
12. Compuesto según la reivindicación 1, elegido de



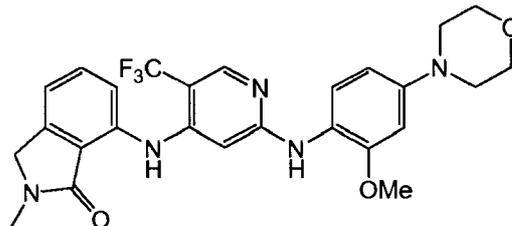
1;



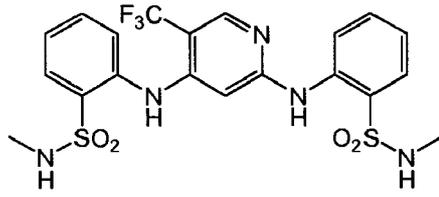
2;



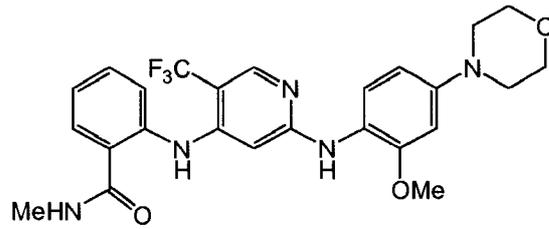
3;



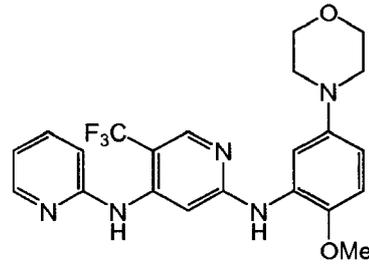
4;



5;



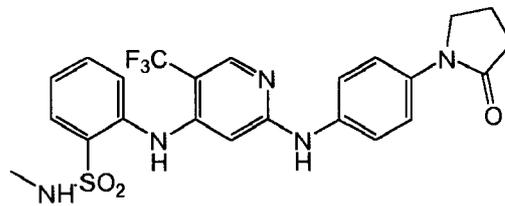
6;



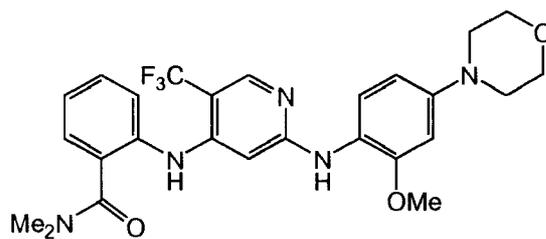
7;



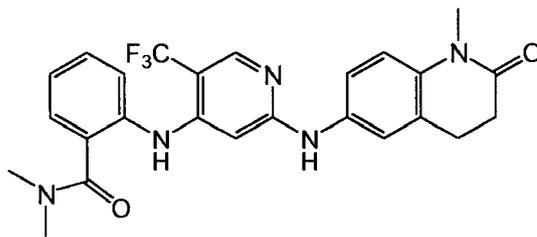
8;



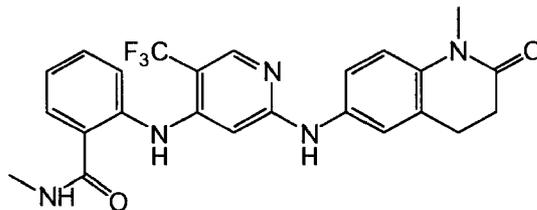
9;



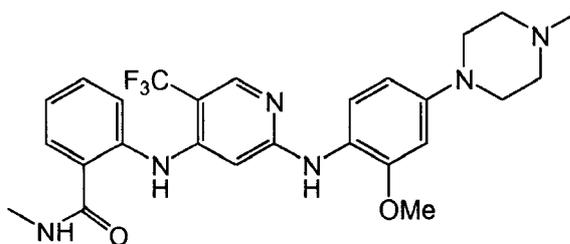
10;



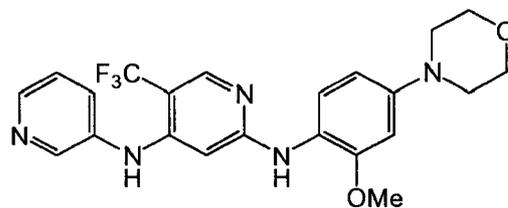
11;



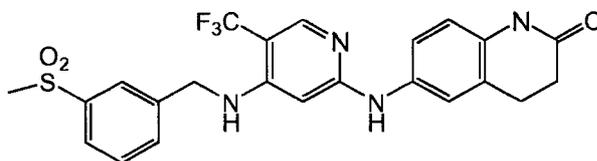
12;



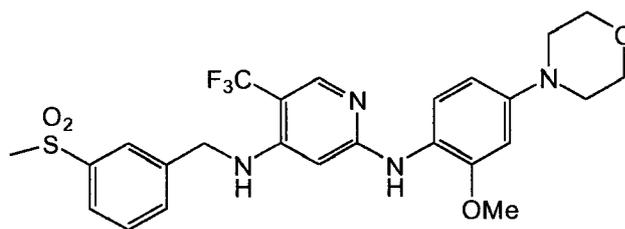
13;



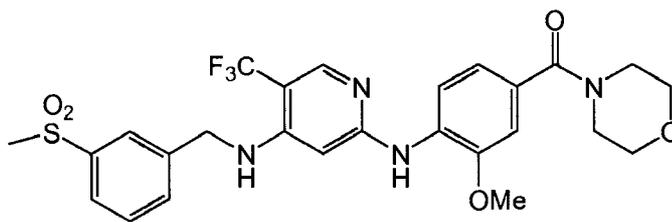
14;



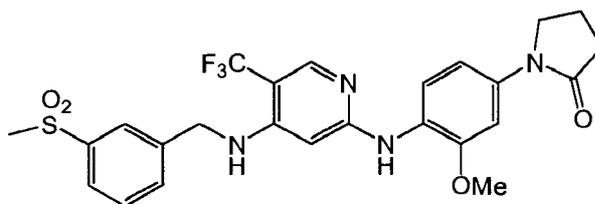
15;



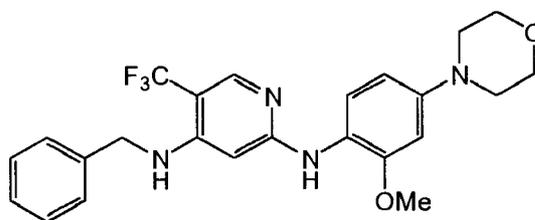
16;



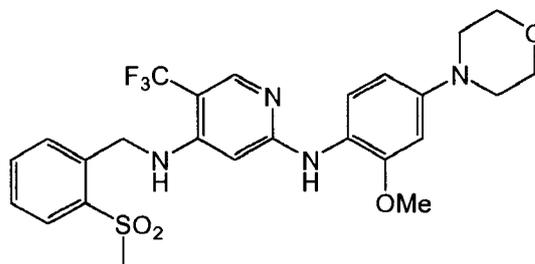
17;



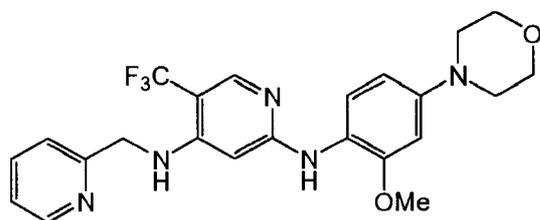
18;



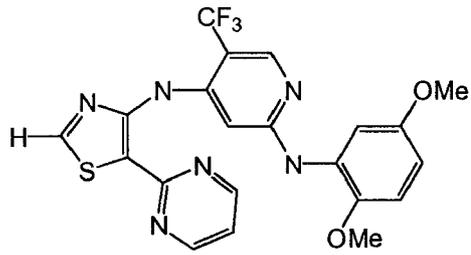
19;



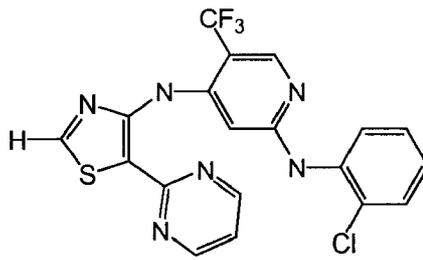
20;



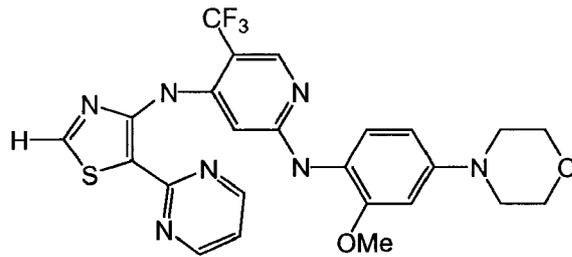
21;



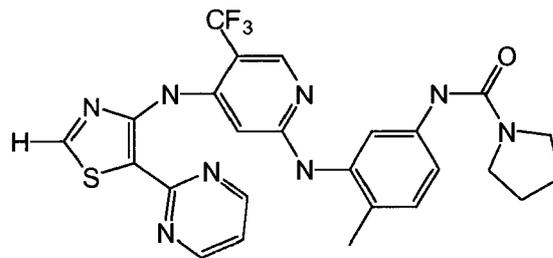
22;



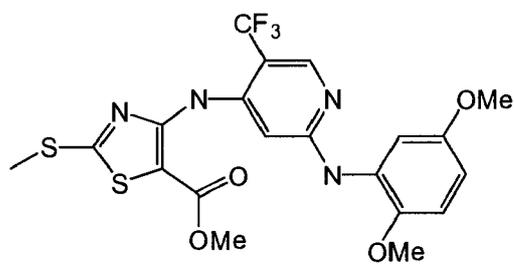
23,



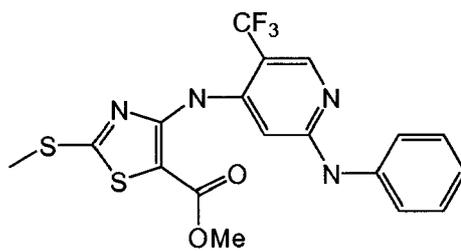
24,



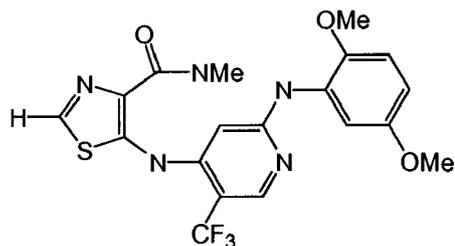
25,



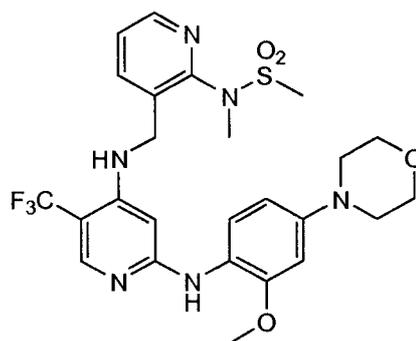
26,



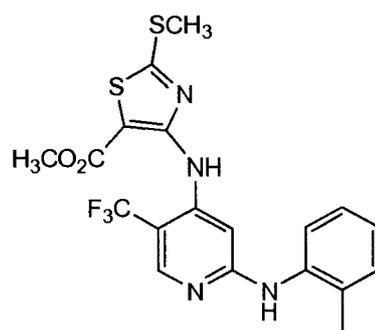
27,



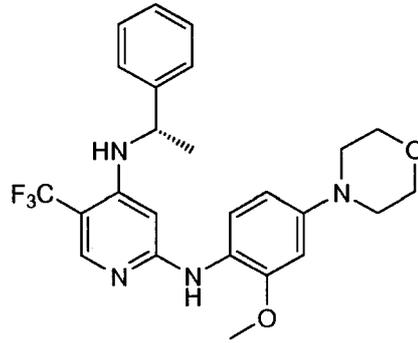
28,



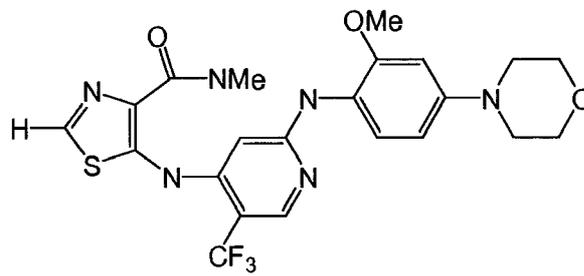
29,



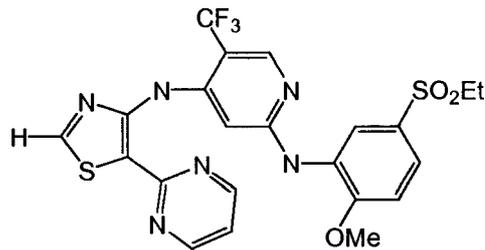
30,



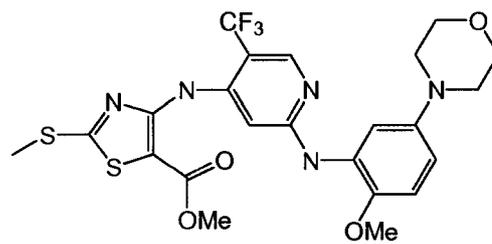
31,



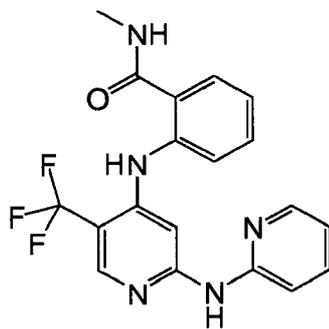
32,



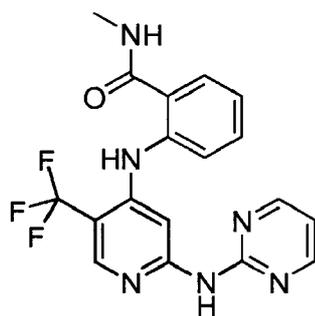
33,



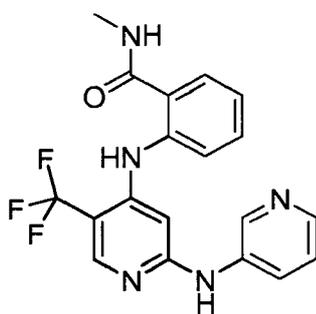
34,



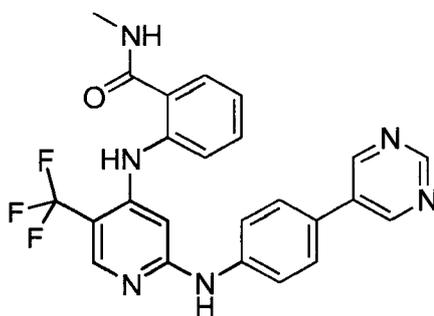
35,



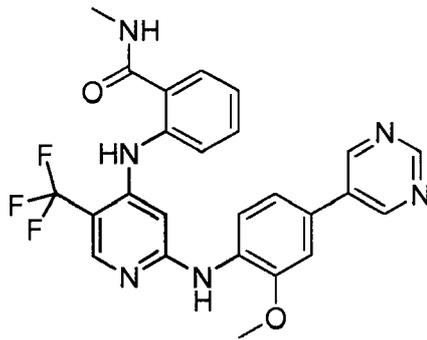
36,



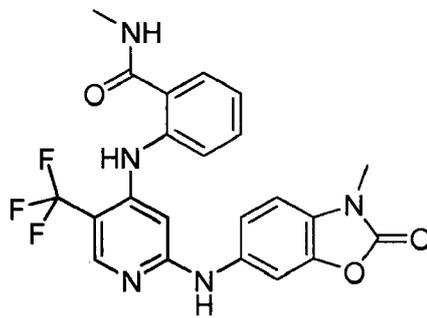
37,



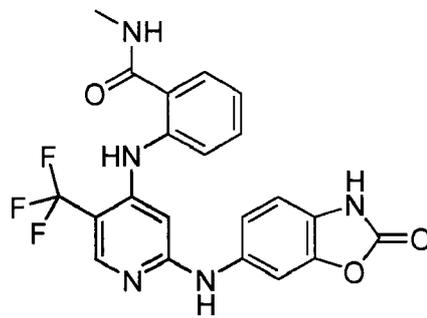
38,



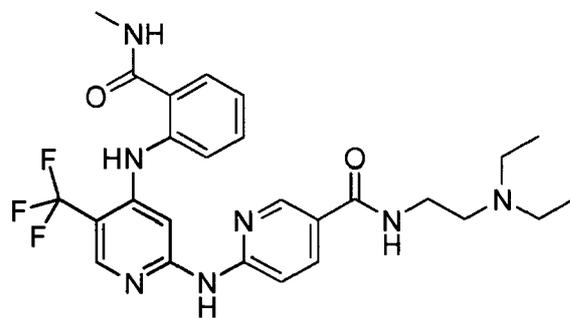
39,



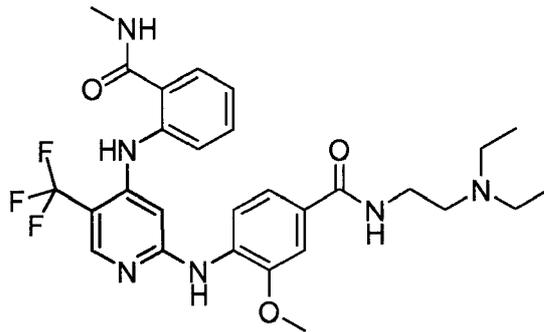
40,



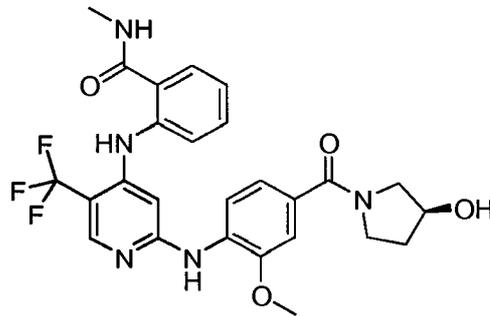
41,



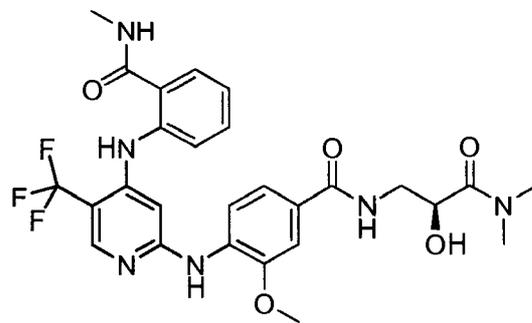
42,



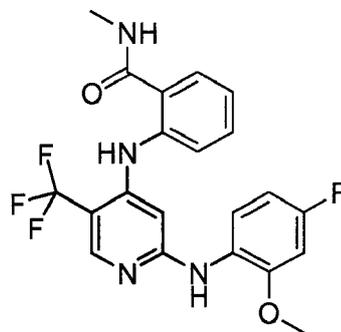
43,



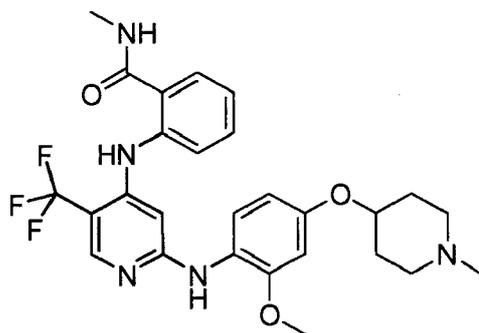
44,



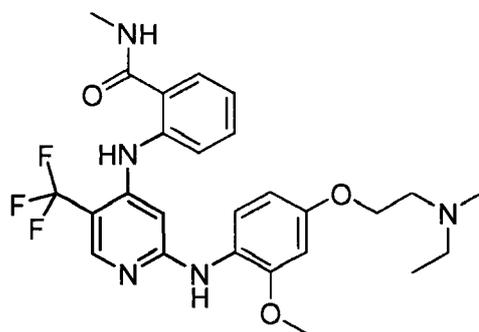
45,



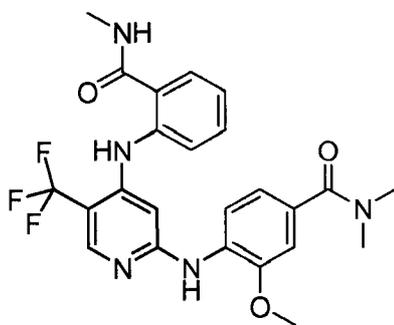
46,



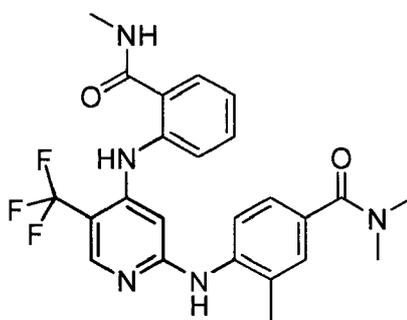
47,



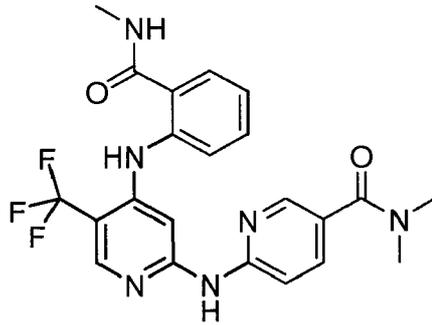
48,



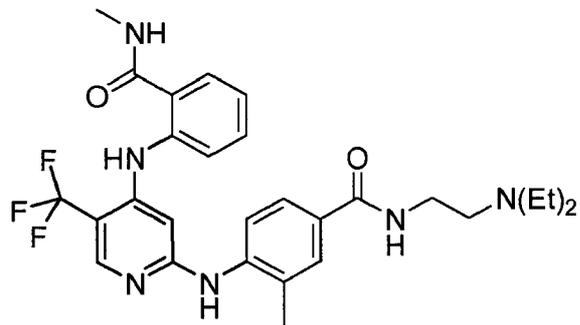
49,



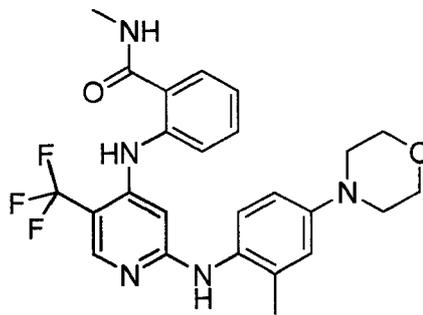
50,



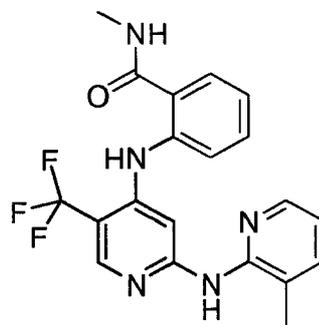
51,



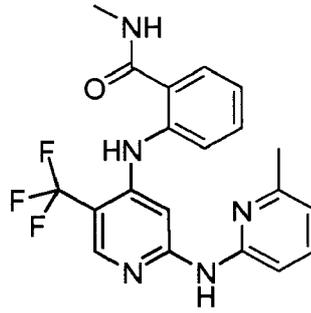
52,



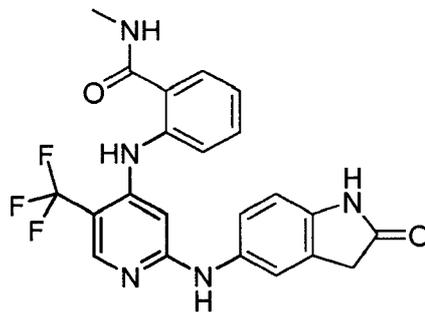
53,



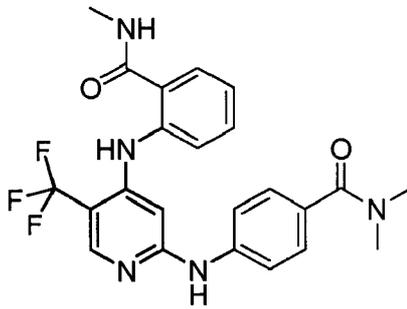
54,



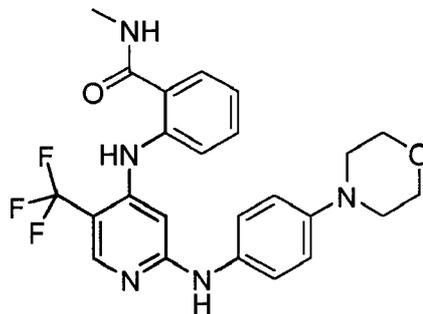
55,



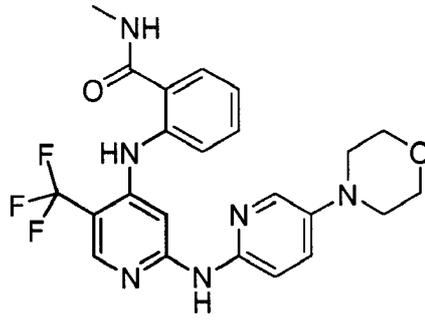
56,



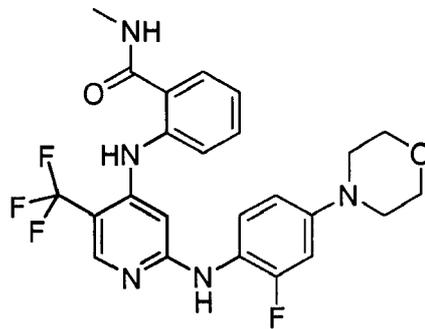
57,



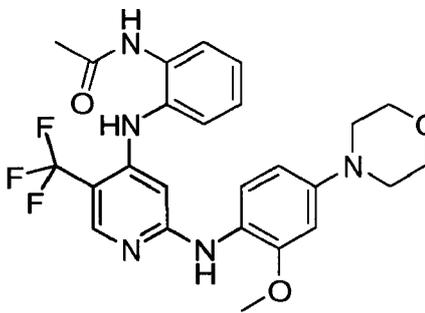
58,



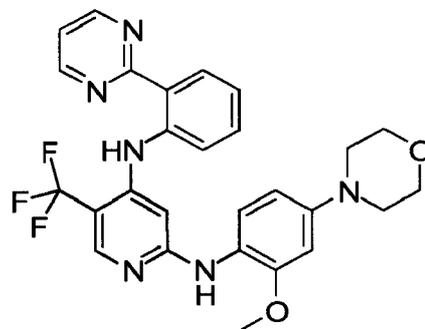
59,



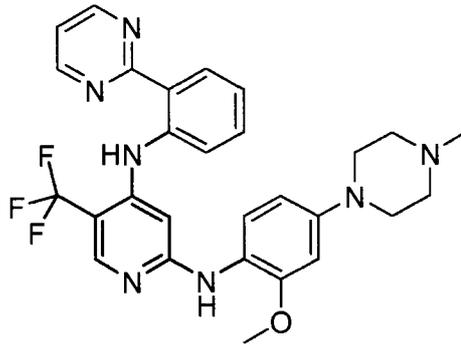
60,



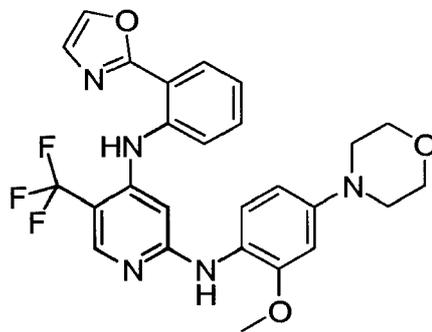
61,



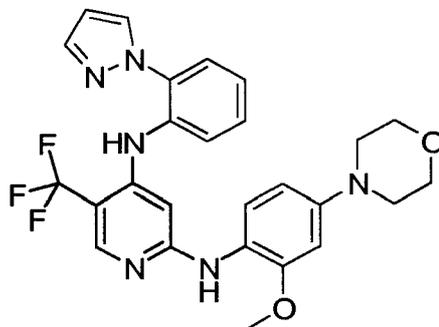
62,



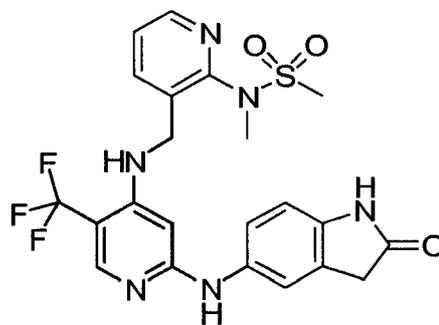
63,



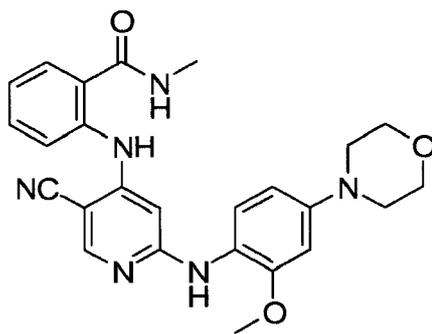
64,



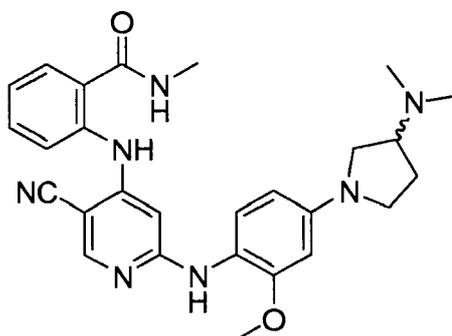
65,



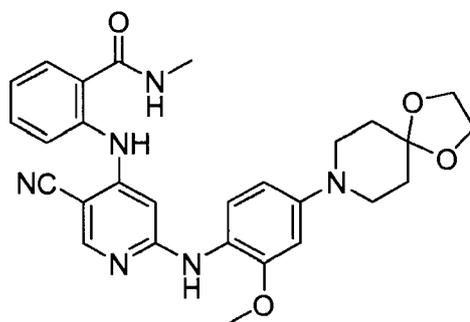
66,



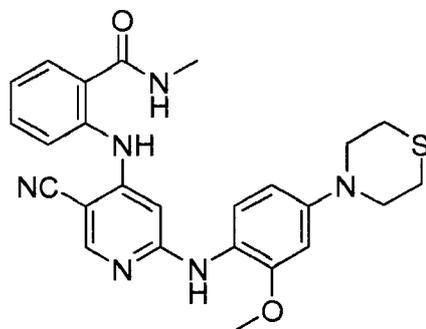
67,



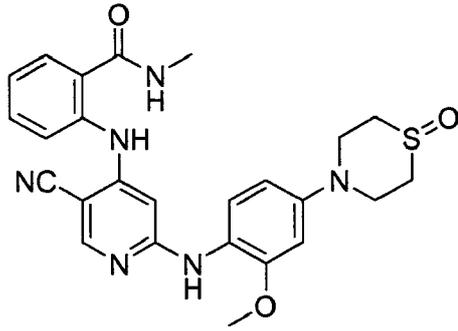
68,



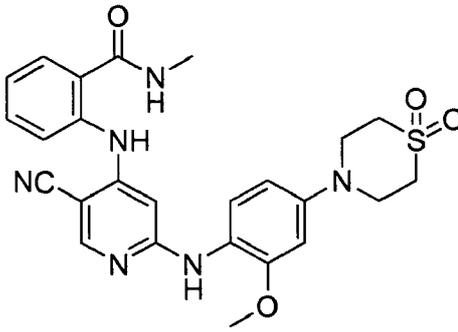
69,



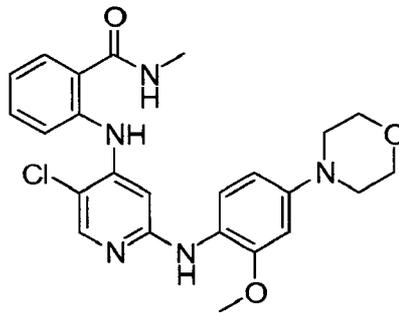
70,



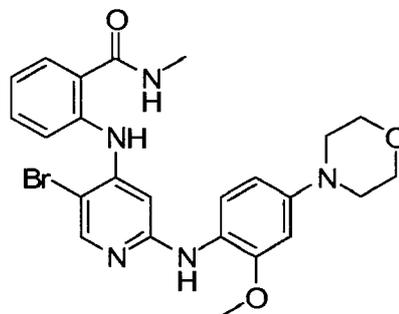
71,



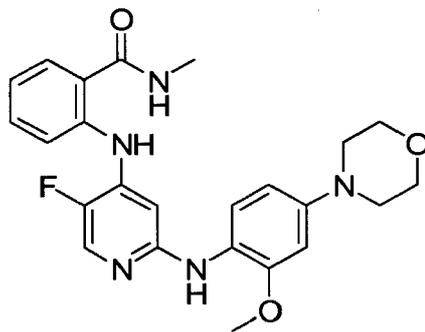
72,



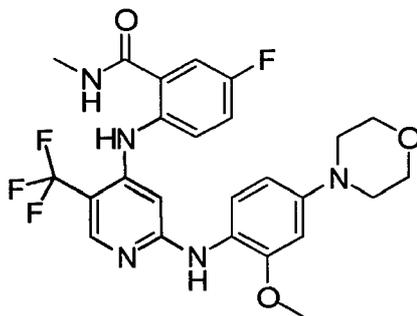
73,



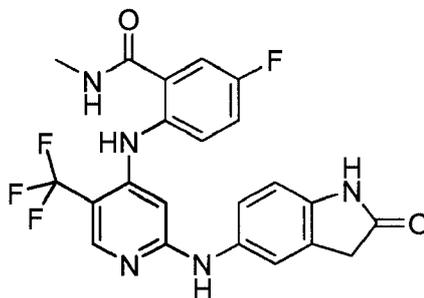
74,



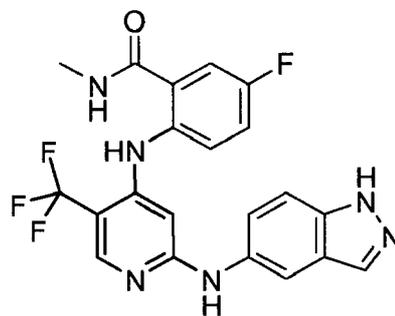
75,



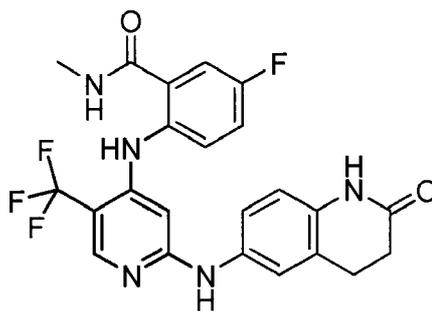
76,



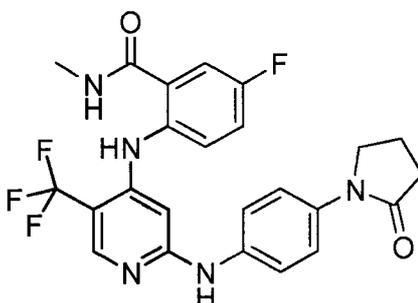
77,



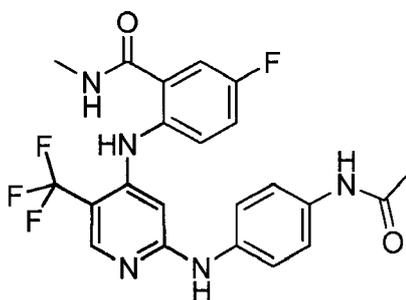
78,



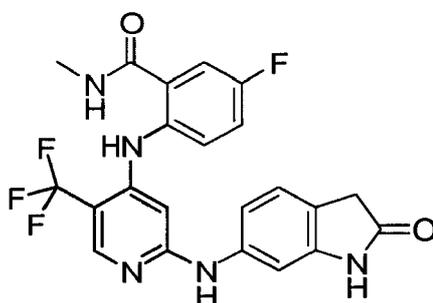
79,



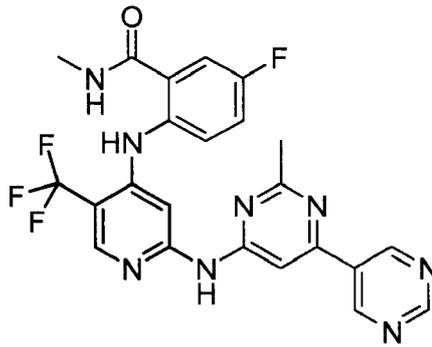
80,



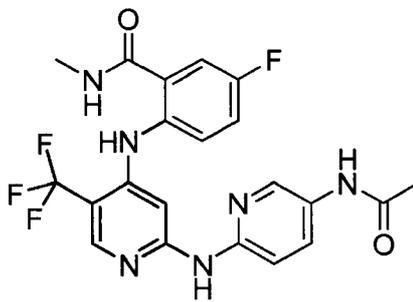
81,



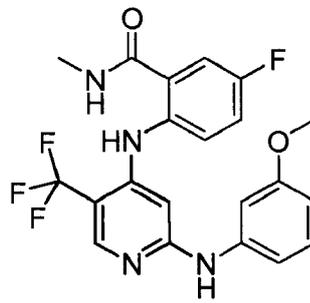
82,



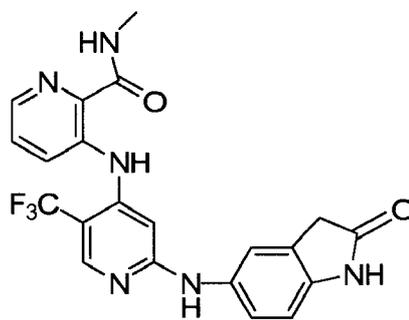
83,



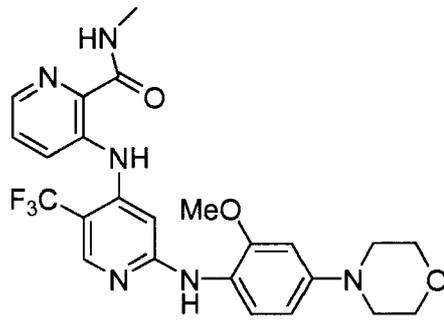
84,



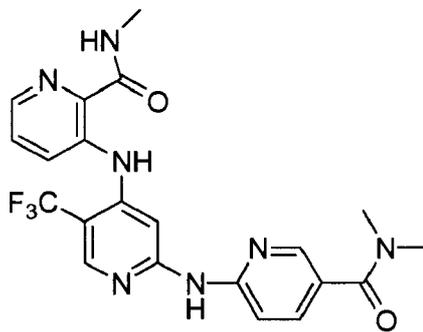
85,



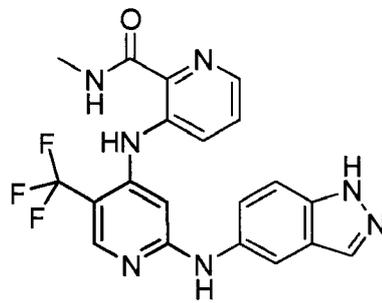
86,



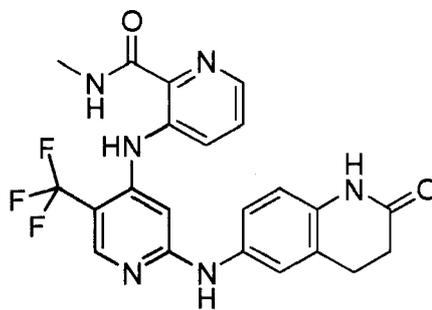
87,



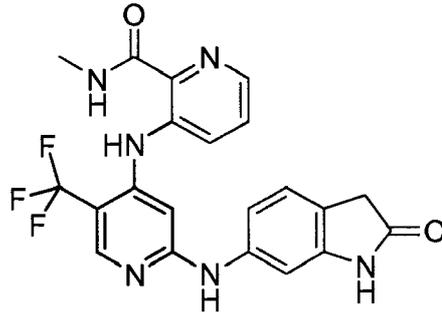
88,



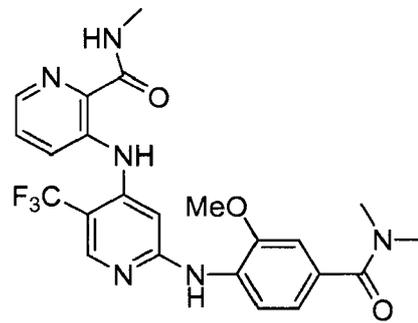
89,



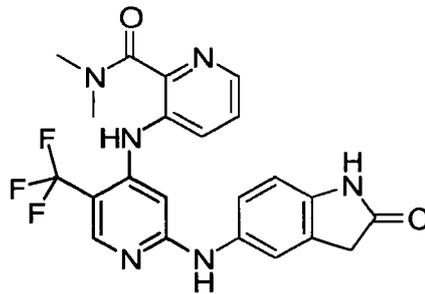
90,



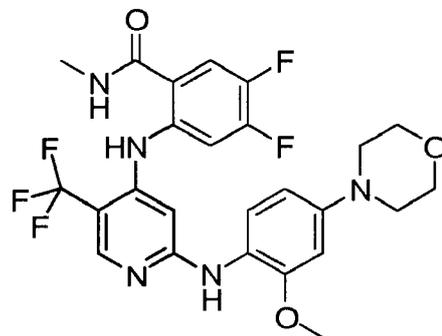
91,



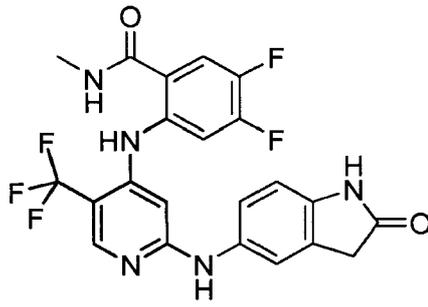
92,



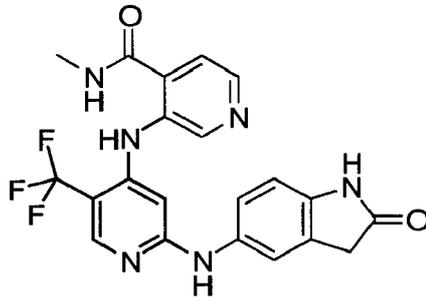
93,



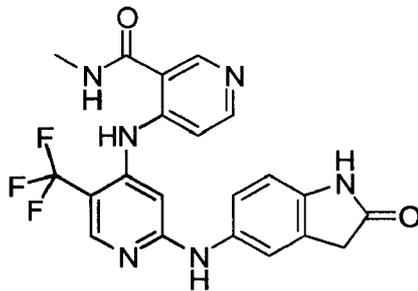
94,



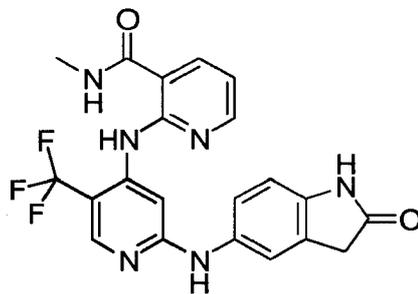
95,



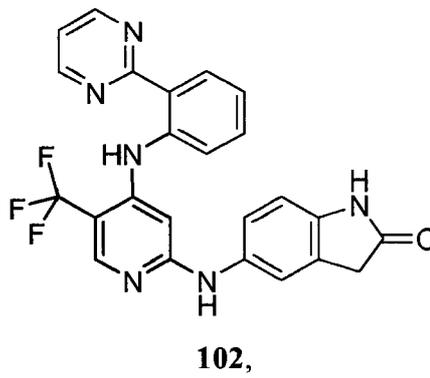
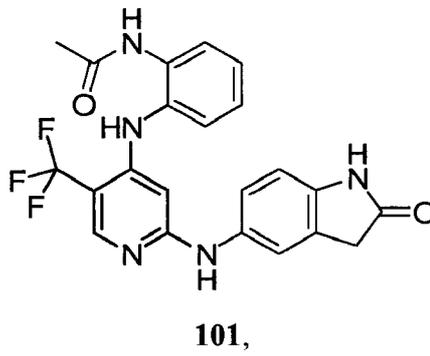
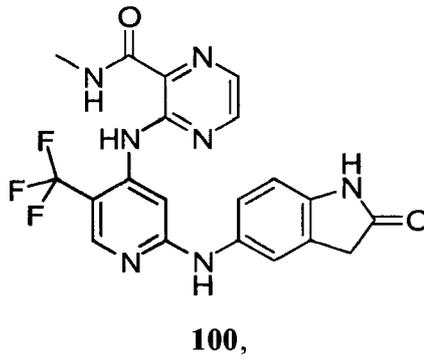
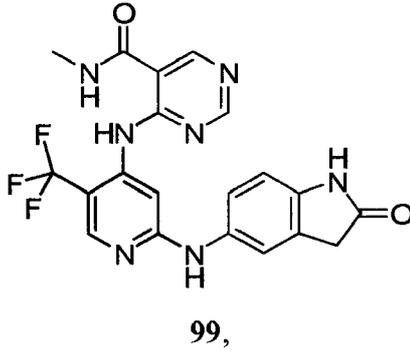
96,

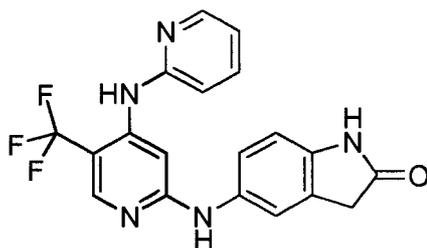


97,

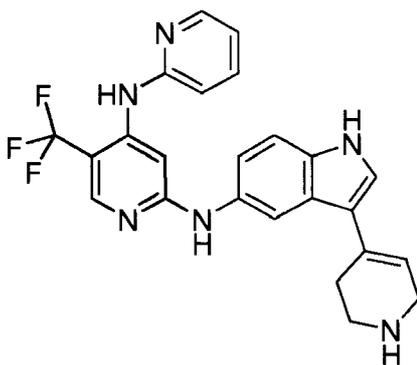


98,

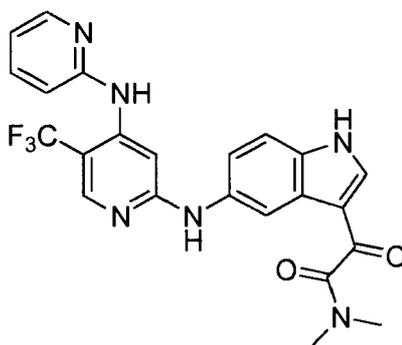




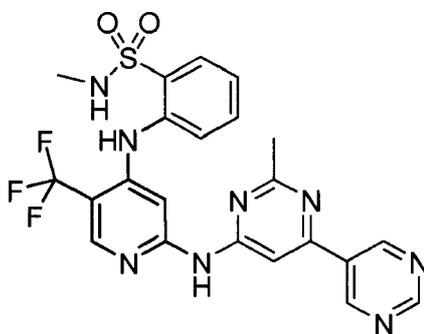
103,



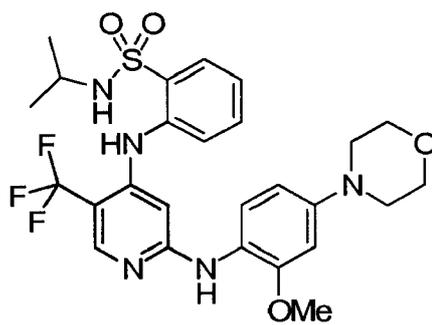
104,



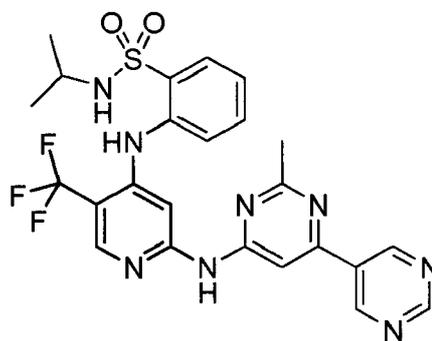
105,



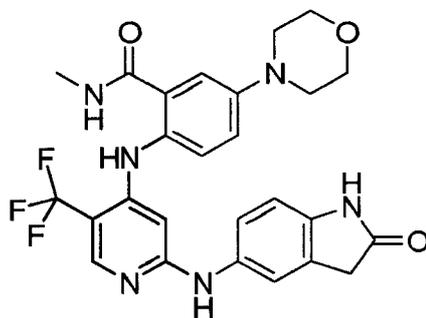
106,



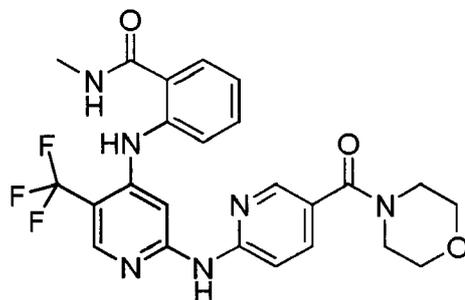
107,



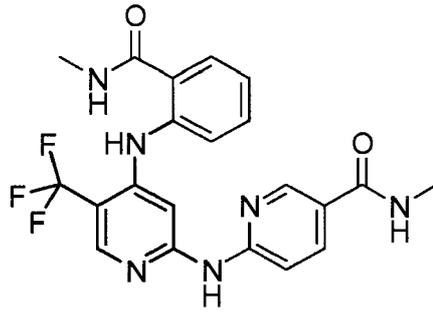
108,



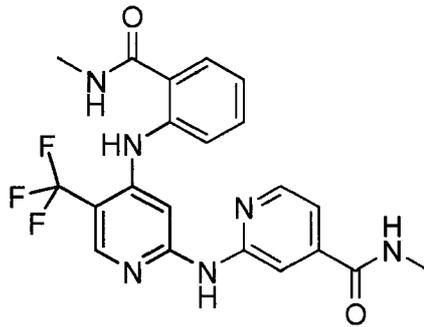
109,



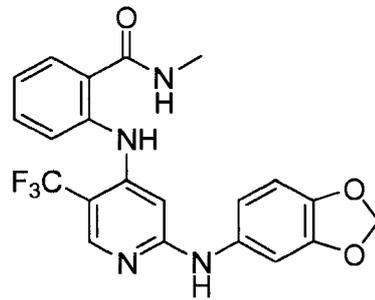
110,



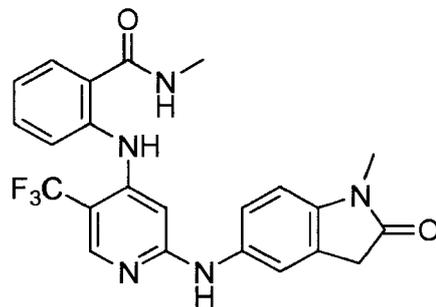
111,



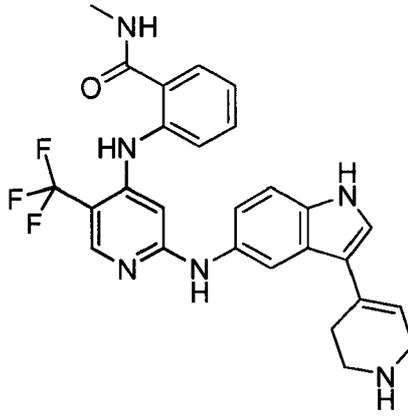
112,



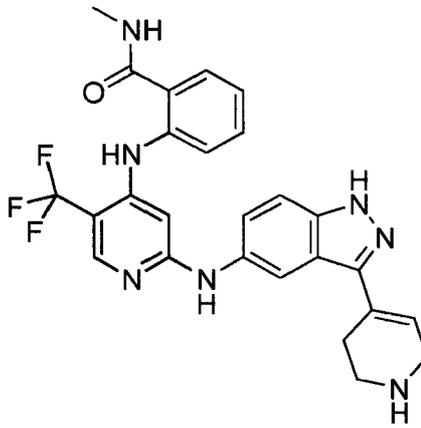
113,



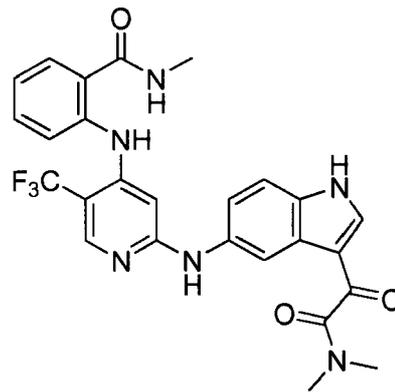
114,



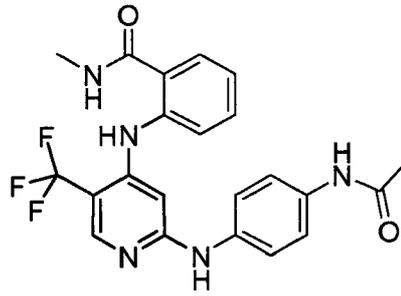
115,



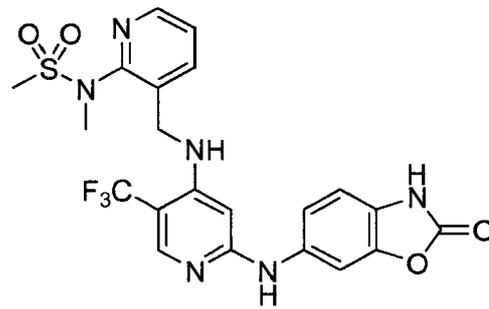
116,



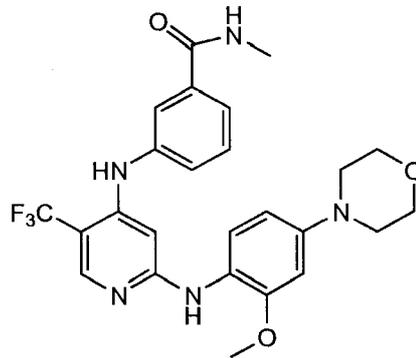
117,



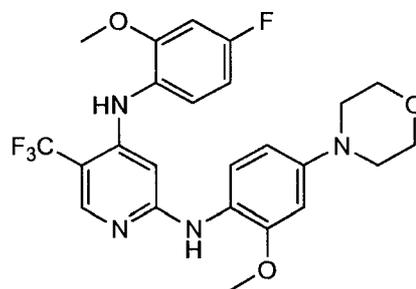
118,



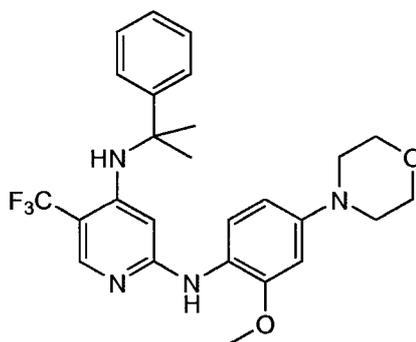
119,



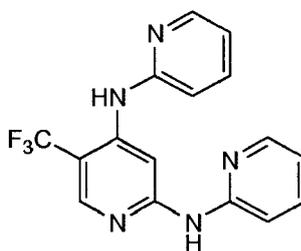
120,



121,



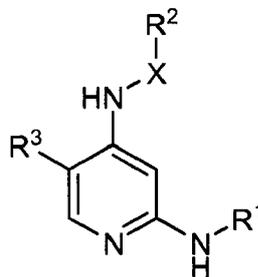
122, o



123,

o una sal, solvato o hidrato, o una combinación de los mismos.

13. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en la que:

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un sistema de anillos de 5-12 miembros monocíclico, bicíclico o policíclico, aromático o parcialmente aromático en el que cada sistema de anillos comprende independientemente 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, y cada sistema de anillos está sustituido con 0-5 sustituyentes seleccionados independientemente de Y;

10

en los que Y comprende halo, hidroxilo, ciano, tio, nitro, trifluorometilo, oxo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, NH(R), N(R)₂, SR, C(O)NH(R), C(O)N(R)₂, RC(O)N(R), C(O)C(O)NR₂, C(O)C(O)OR, RC(O)O, ROC(O), ROC(O)O, RC(O), RSO₂, RSO₂-alquilo (C₁-C₃), SO₂N(R)₂, N(R)SO₂R, urea que porta 0-3 R, arilo (C₅-C₁₀), heteroarilo (C₂-C₁₀), dihidroheteroarilo (C₂-C₁₀), tetrahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), hexahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo mono o bicíclico (C₃-C₁₀), o mono- o biciclo-heterociclilo (C₂-C₁₀), en los que cada R comprende independientemente hidrógeno o arilo sustituido o no sustituido o alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, o en los que dos grupos R tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico que comprende 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, y sustituidos con 0-3 grupos alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃);

15

20

en los que cualquier alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, heteroarilo, dihidroheteroarilo, tetrahidroheteroarilo, hexahidroheteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo de Y o R, o ambos, puede estar

5

sustituido adicionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, tio, nitro, trifluorometilo, oxo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxilo, metilendioxilo, etilendioxilo, NH(R), N(R)₂, SR, C(O)NH(R), C(O)N(R)₂, RC(O)N(R), C(O)C(O)NR₂, C(O)C(O)OR, RC(O)O, ROC(O), ROC(O)O, RC(O), RSO₂, RSO₂-alquilo (C₁-C₃), SO₂N(R)₂, N(R)SO₂R, urea que porta 0-3 R, o con un arilo (C₅-C₁₀), heteroarilo (C₂-C₁₀), dihidroheteroarilo (C₂-C₁₀), tetrahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), hexahidroheteroarilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo mono o bicíclico (C₃-C₁₀), o mono o biciclo-heterociclilo (C₂-C₁₀) sustituido o no sustituido;

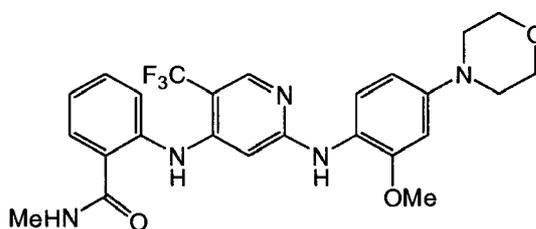
10

X es un enlace o alquilo (C₁-C₃) que comprende 0-1 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en NR, O, S, S(O) y S(O)₂, y en los que el alquilo (C₁-C₃) está sustituido con 0-1 grupos hidroxilo, halo, alcoxilo (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃) o dialquilamino (C₁-C₃)₂;

R³ es trifluorometilo;

o una sal, tautómero, solvato o hidrato del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 13, que es un compuesto de fórmula

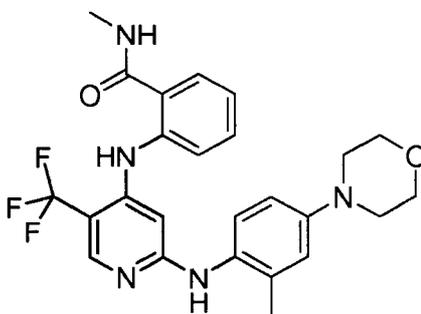


6;

15

o una sal del mismo.

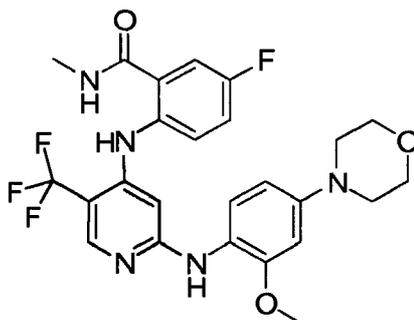
15. Compuesto según la reivindicación 13, que es un compuesto de fórmula



53;

o una sal del mismo.

16. Compuesto según la reivindicación 13, que es un compuesto de fórmula

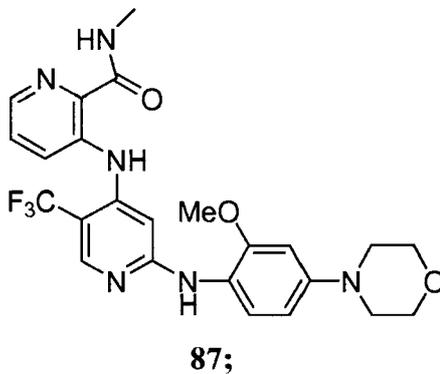


76;

20

o una sal del mismo.

17. Compuesto según la reivindicación 13, que es un compuesto de fórmula



o una sal del mismo.

- 5 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 13-17 para su uso como compuesto farmacéutico.
19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-17.
20. Composición farmacéutica según la reivindicación 19, que comprende además un excipiente adecuado.
21. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 13-17.