

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 790**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2007 E 11008953 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2418209**

54 Título: **Moduladores de la cinasa Aurora y método de uso**

30 Prioridad:

23.01.2006 US 761675 P
18.01.2007 US 655642

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

06.10.2014

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

GUENS-MEYER, STEPHANIE D.;
PATEL, VINOD F.;
CEE, VICTOR J.;
DEAK, HOLLY L.;
DU, BINGFAN;
HOUDOUS, BRIAN L.;
NGUYEN, HANH NHO;
OLIVIERI, PHILIPP R.;
ROMERO, KARINA y
SCHENKEL, LAURIE B.

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 502 790 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

Moduladores de la cinasa Aurora y método de uso

La invención se refiere al campo de agentes farmacéuticos y, más específicamente, se dirige a compuestos y composiciones útiles para la modulación de cinasa Aurora, y a los compuestos para su uso en el control de la proliferación celular y en el tratamiento de cáncer.

El cáncer es una de las enfermedades más extendidas que padece la humanidad y una causa principal de muerte en todo el mundo. En un esfuerzo para encontrar un tratamiento eficaz o una cura para uno o más de los muchos tipos diferentes de cáncer, a lo largo de las últimas dos décadas, numerosos grupos han invertido una gran cantidad de tiempo, esfuerzo y recursos financieros. Sin embargo, hasta la fecha, de los tratamientos y terapias contra el cáncer disponibles, sólo unos pocos ofrecen algún grado considerable de éxito.

A menudo, el cáncer se caracteriza por proliferación celular no regulada. El daño a uno o más genes, responsables de las rutas celulares, que controlan el progreso de la proliferación a través del ciclo celular, normalmente provoca la pérdida de la regulación normal de la proliferación celular. Estos genes codifican para diversas proteínas, que participan en una cascada de acontecimientos, incluyendo fosforilación de proteínas, que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. Se han identificado diversas proteínas cinasas que desempeñan papeles en la cascada del ciclo celular y en la fosforilación de proteínas en particular.

Una clase de proteínas que se ha hallado que desempeñan un papel en el ciclo celular y, por tanto, en la proliferación celular, es la familia de proteínas de la cinasa Aurora. Las cinasas Aurora son enzimas de la familia de proteínas de serina/treonina cinasa, que desempeñan un papel importante en la fosforilación de proteínas durante la fase mitótica del ciclo celular. Existen tres miembros conocidos de la familia de la cinasa Aurora, Aurora A, Aurora B y Aurora C, también denominadas comúnmente Aurora 2, Aurora 1 y Aurora 3, respectivamente.

Se ha estudiado la función específica de cada miembro de la cinasa Aurora en el ciclo celular de mamíferos. La Aurora A se localiza en el centrosoma durante la interfase y es importante para la maduración del centrosoma y para mantener la separación durante el ensamblaje del huso. La Aurora B se localiza en el cinetocoro en la fase G2 del ciclo celular hasta la metafase y se vuelve a localizar en el cuerpo intermedio tras la anafase. Se pensó que la Aurora C actuaba sólo en la meiosis, pero más recientemente se ha hallado que está relacionada más estrechamente con la Aurora B, mostrando algunas funciones solapantes y patrones de localización similares en la mitosis. Cada cinasa Aurora parece compartir una estructura común, incluyendo un dominio catalítico altamente conservado y un dominio N-terminal muy corto que varía en tamaño. (Véase R. Giet y C. Prigent, *J. Cell. Sci.*, 112:3591-3601 (1999)).

Las cinasas Aurora parecen ser dianas viables para el tratamiento de cáncer. Las cinasas Aurora se sobreexpresan en diversos tipos de cánceres, incluyendo cánceres de colon, mama, pulmón, páncreas, próstata, vejiga, cabeza, cuello, cuello uterino y ovárico. El gen de Aurora A es parte de un amplicón hallado en un subconjunto de tumores de mama, colon, ovárico, hígado, gástrico y pancreático. También se ha hallado que la Aurora B se sobreexpresa en la mayoría de tipos de tumor principales. La sobreexpresión de la Aurora B en fibroblastos de roedores induce la transformación, lo que sugiere que la Aurora B es oncogénica. Más recientemente, se ha asociado la expresión de ARNm de Aurora B con inestabilidad cromosómica en cáncer de mama humano. (Y. Miyoshi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 92:370-373 (2001)).

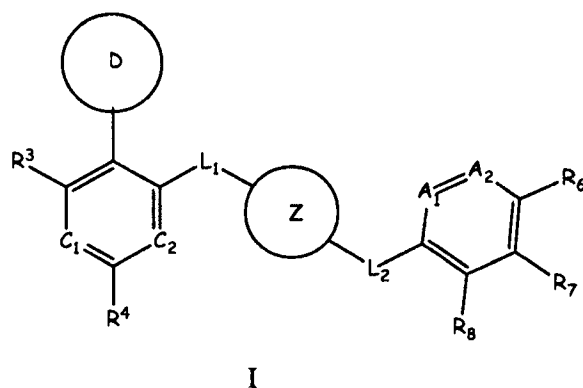
Adicionalmente, se ha mostrado que la inhibición de una o más de las cinasas Aurora mediante varias partes inhibe la proliferación celular y desencadena la apoptosis en varias líneas celulares tumorales. Particularmente, se ha hallado que la inhibición de la Aurora detiene el ciclo celular y promueve la muerte celular programada mediante apoptosis. Por consiguiente, existe un gran interés en encontrar inhibidores de proteínas cinasa Aurora.

Por tanto, la inhibición de cinasas Aurora se ha considerado como un enfoque prometedor para el desarrollo de agentes anticancerosos novedosos. Por ejemplo, el documento WO 04/039774 describe aza-quinazolinonas para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la cinasa Aurora, el documento WO 04/037814 describe indazolinonas para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la cinasa Aurora 2, el documento WO 04/016612 describe derivados de purina 2,6,9-sustituídos para el tratamiento de cáncer mediante la inhibición de la cinasa Aurora, el documento WO 04/000833 describe compuestos de pirimidina tri y tetra sustituidos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la Aurora, el documento WO 04/092607 describe cristales útiles para la exploración, diseño y evaluación de compuestos como agonistas o antagonistas de la cinasa Aurora y la patente estadounidense n.º 6.919.338 y el documento WO 03/055491 describen cada uno derivados de quinazolina sustituidos como inhibidores de la cinasa Aurora 2.

El documento WO-A-2005113494 da a conocer compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno para inhibir la cinasa Aurora y para el tratamiento de cáncer e inflamación

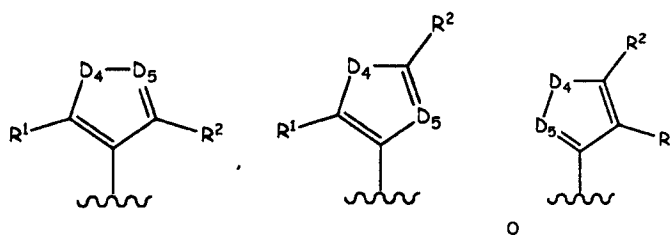
La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles para modular una o más de las enzimas cinasa Aurora y para tratar enfermedades y/o estados mediados por cinasa Aurora, incluyendo cáncer.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de A¹ y A², independientemente, es N o CR⁹, siempre que al menos uno de A¹ y A² sea N;

- 5 C¹ es CR¹⁰;
 C² es N o CH;
 D es



en las que

- 10 D⁴ es NR^{1a}, O, S o CR¹²;
 D⁵ es N o CR²;
 R¹ es H, OR¹⁴, SR¹⁴, OR¹⁵, SR¹⁵, NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵R¹⁵, (CHR¹⁵)_nR¹⁴, (CHR¹⁵)_nR¹⁵ o R¹⁵, en los que n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 R^{1a} es H, CN o alquilo C₁₋₁₀;

- 15 alternativamente R¹, tomado junto con R^{1a} y los átomos de carbono o nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de oxo, R¹⁵, SR¹⁴, OR¹⁴, SR¹⁵, OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, COOR¹⁵, C(O)R¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵ o NR¹⁵R¹⁵; y

R² es H, halo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀;

L¹ es NR¹⁵, O, CHR¹⁵, S, C(O), S(O) o SO₂;

- 20 L² es NR¹⁵, O o S;

cada uno de R³, R⁴ y R⁹, independientemente, es H;

Z es fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en el que L¹ y L² están orientados en para entre sí en el anillo Z, y en el que el anillo Z está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituciones de R¹⁵;

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente, es R¹³, R¹⁴ o R¹⁵;

- 25 alternativamente, cualquiera de R⁶ o R⁸, independientemente, tomado junto con R⁷ y los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R¹³, R¹⁴ o R¹⁵;

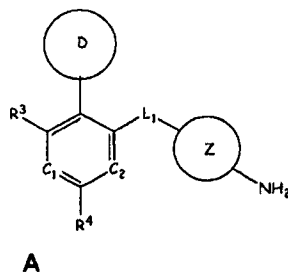
5 cada uno de R^{10} y R^{12} , independientemente, es SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ o R^{15} ,

R^{13} es SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{14}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{14}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ o $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$,

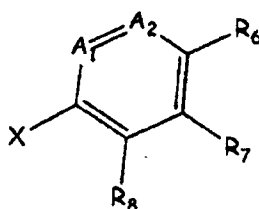
10 R^{14} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^{15} , y

15 R^{15} es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la invención, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula A



con un compuesto de fórmula B



30 en las que C^1 , C^2 , D, L^1 , Z y R^{3-4} del compuesto de fórmula A y A^1 , A^2 y R^{6-8} del compuesto de fórmula B son tal como se definen en la reivindicación 1, y X es un halógeno, para preparar el compuesto de fórmula I.

En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.

En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que comprende una cantidad de dosificación

eficaz de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en la reducción del tamaño de un tumor sólido o el tratamiento de un tumor hematológico en un sujeto.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular en un sujeto.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un medicamento que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de uno o más de (a) un tumor sólido o derivado hematológicamente seleccionado de cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, (b) un tumor hematopoyético del linaje linfoide seleccionado de leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, (c) un tumor hematopoyético del linaje mielóide seleccionado de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica (d) un tumor de origen mesenquimatoso seleccionado de fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, (e) un tumor del sistema nervioso central y periférico seleccionado de astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma, o (f) un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo o sarcoma de Kaposi.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

20 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^1 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^1 es CR^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^2 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de A^1 y A^2 , independientemente, es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que A^2 es CR^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que C^2 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que C^1 es CR^{10} , C^2 es N y R^2 es H, halo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que C^1 es CR^{10} y R^{10} es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} ,

35 C^2 es N y R^2 es H, halo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-10} o alcoxilo C_{1-10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es O o S, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es NR^{15} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es NH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^1 es C(O), S(O) o SO_2 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^2 es O o S, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^2 es NR^{15} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que L^2 es NH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^1 es H, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^1 es OR^{14} , SR^{14} , OR^{15} o SR^{15} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^1 es $NR^{14}R^{15}$ o $NR^{15}R^{15}$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^1 es R^{15} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^1 es alquilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , alquil C_{1-10} -amino-, aril-amino-, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroaril-amino-, aril-alquil-amino-, heterociclil-alquil-amino- o heteroaril-alquil-amino-, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^2 es H, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^6 es R^{13} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^6 es R^{14} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^{15} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^6 es R^{15} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^7 es R^{13} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^7 es R^{14} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^7 es R^{15} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^7 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} -, dialquilamino C_{1-10} -, alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^7 es H, halo, haloalquilo, alquilo C_{1-10} , alquilamino C_{1-10} -, dialquilamino C_{1-10} - o alcoxilo C_{1-10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^8 es R^{13} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^8 es R^{14} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^8 es R^{15} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^8 es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , SH, acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} -, dialquilamino C_{1-10} -, alcoxilo C_{1-10} o tioalcoxilo C_{1-10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R^8 es H, halo, haloalquilo, alquilo C_{1-10} , alquilamino

C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀- o alcoxilo C₁₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R⁷ y R⁸, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R¹³, R¹⁴ o R¹⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R⁷ y R⁸, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de fenilo, piridina o pirimidina, estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R¹³, R¹⁴ o R¹⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En una realización adicional, la realización inmediatamente anterior incluye compuestos de fórmula I en los que cada uno de A¹ y A², independientemente, es N y R⁶ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R¹⁵.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de R¹⁰ y R¹², independientemente, es H, halo, haloalquilo, CN, OH, SH, NO₂, NH₂, aceto, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀-, dialquilamino C₁₋₁₀-, alcoxilo C₁₋₁₀ o toialcoxilo C₁₋₁₀, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que cada uno de R⁹, R¹⁰ y R¹², independientemente, es H, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos en los que R¹⁴ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piranilo o naftilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de R¹⁵, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En aún otra realización, la fórmula I incluye los compuestos a modo de ejemplo, solvatos, tautómeros y formas de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se describen en los ejemplos del presente documento.

Definiciones

Las siguientes definiciones deben ayudar adicionalmente a entender el alcance de la invención descrita en el presente documento.

Los términos "cáncer" y "canceroso" cuando se usan en el presente documento se refieren al, o describen el, estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello. Aunque el término "cáncer" tal como se usa en el presente documento no se limita a ninguna forma específica de la enfermedad, se cree que los medicamentos para su uso de la invención serán particularmente eficaces para cánceres que se ha encontrado que están acompañados por niveles no regulados de cinasa Aurora(s) en el mamífero.

Los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente o bien prevenir completamente la aparición de trastornos o bien retrasar la aparición de un estadio preclínico evidente de trastornos en individuos.

El término "mamífero" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier mamífero clasificado como un mamífero, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos. En una realización de la invención, el mamífero es un ser humano.

La frase "terapéuticamente eficaz" pretende cuantificar la cantidad de cada agente que logrará el objetivo de mejora

en la gravedad del trastorno y la frecuencia de la incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos asociados normalmente con terapias alternativas.

Los términos "anillo" y "sistema de anillos" se refieren a uno o más anillos, normalmente condensados entre sí cuando hay más de un anillo, que comprenden el número indicado de átomos, siendo dichos átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. El propio anillo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede estar unido en cualquier átomo que permita formar un compuesto estable. El término anillo o sistema de anillos "no aromático" se refiere al hecho de que al menos uno, pero no necesariamente todos, los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico no está completamente saturado.

"Grupos salientes" se refiere de manera general a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxisuccinimida y N-hidroxibenzotriazol. Los nucleófilos son especies que pueden atacar una molécula en el punto de conexión del grupo saliente provocando el desplazamiento del grupo saliente. Los nucleófilos se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos nucleófilos incluyen aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard y especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones).

El término "H" indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

Cuando se usa el término "alquilo", o bien solo o bien dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilamino", abarca radicales lineales o ramificados que tienen preferiblemente un número de alfa a beta de átomos de carbono. Por ejemplo un alquilo C₁-C₁₀ es un alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo. Se contempla en el presente documento que los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

El término "alqueno", solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que tienen dos o más átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. El término "alqueno" abarca radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z", tal como aprecian los expertos habituales en la técnica. Se contempla en el presente documento que los radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

El término "alquino", solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen dos o más átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquino incluyen etinilo, propinilo (propargilo) y butinilo. Se contempla en el presente documento que los radicales alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos sustituyentes, cuando se indique.

El término "halo", solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo", solo o en combinación, abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, este término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen uno o más átomos de carbono, uno cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

El término "alcoxilo", solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que contienen oxígeno que tienen cada uno partes de alquilo con un número de alfa a beta de átomos de carbono. Por ejemplo, un radical alcoxilo C₁₋₁₀ indica un alcóxido que tiene de uno a diez átomos de carbono, dispuestos de una manera lineal o ramificada, unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halo, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales "haloalcoxilo". Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término "parcial o completamente saturado" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto, de naturaleza lineal, ramificada o cíclica, que no tiene ningún doble o triple enlace átomo-átomo (completamente saturado) o que tiene uno o más dobles o triples enlaces átomo-átomo que están dispuestos de tal manera que

cuando el resto estructural es cíclico, el ciclo no está completamente insaturado (no aromático), tal como aprecian los expertos en la técnica.

El término "completamente insaturado" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que tiene dobles o triples enlaces, dispuestos de tal manera que la estructura es de naturaleza aromática, tal como aprecian los expertos en la técnica.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un resto aromático carbocíclico que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera condensada. Por tanto el término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, antraceno e indanilo. Dicho grupo "arilo" puede tener 1 o más sustituyentes tales como alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcóxido y alquilamino inferior. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- forma un sustituyente arilo benzodioxolilo. Arilo tal como se usa en el presente documento, implica un anillo completamente insaturado.

El término "heterociclos" o "radicales heterocíclicos", solo o en combinación, abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente saturados y parcialmente insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Este término no incluye anillos que contienen partes -O-O-, -O-S- o -S-S-. Dicho "heterociclo" puede tener 1 o más sustituyentes tales como hidroxilo, Boc, halo, haloalquilo, ciano, alquilo inferior, aralquilo inferior, oxo, alcóxido inferior, amino y alquilamino inferior.

Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados (o parcialmente insaturados) incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término radicales "heteroarilo", solo o en combinación, abarca radicales de anillo que contienen heteroátomos completamente insaturados, en los que los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

Los términos "heterociclo" y "heteroarilo" también abarcan radicales que están fusionados/condensados con radicales arilo: grupos heterocíclicos o heteroarilo condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen radicales de cinco a diez miembros condensados o no condensados. Los ejemplos adicionales de radicales heteroarilo incluyen quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo y pirazinilo. Otros ejemplos de radicales heteroarilo son heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de azufre, nitrógeno y oxígeno, tal como radicales tienilo, furilo, pirrolilo, indazolilo, pirazolilo, oxazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piperidinilo y pirazinilo.

Los ejemplos de heteroarilo que no contiene nitrógeno incluyen piranilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo y benzotienilo.

Los ejemplos de heterociclo parcial y completamente saturado incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-azafluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término "sulfonilo", tanto si se usa solo como unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, indica

respectivamente radicales $-SO_2-$ divalentes.

El término "carbonilo", tanto si se usa solo como con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica $-(C=O)-$.

El término "alquiltio C_{1-10} " abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, (CH_3S-) .

- 5 El término "aminoalquilo" y "diaminoalquilo" abarca "N-alquilamino C_{1-10} " y "N,N-dialquilamino C_{1-10} ", respectivamente, en los que los grupos amino están, independientemente, sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Los ejemplos de radicales alquilamino incluyen radicales "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino.

10 El término "alquil C_{1-10} -amino-" indica grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo, tales como N-metilamino. Los radicales alquilamino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de alquilo del radical.

- 15 El término "aril-alquil-amino" o "aralquilamino" indica grupos aminos, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con arilo, tales como bencil-amino. Los radicales aralquil-amino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de arilo o alquilo del radical.

El término "heterocicilil-alquil-amino" indica grupos aminos, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con heterocicililo, tales como piperidil-metil-amino. Los radicales heterocicilil-alquil-amino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de heterociclo o alquilo del radical.

- 20 El término "heteroaril-alquil-amino" indica grupos aminos, que se han sustituido con uno o dos radicales alquilo sustituidos con heteroarilo, tales como pirimidil-amino. Los radicales heteroaralquil-amino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de heteroarilo o alquilo del radical.

El término "aril-amino" indica grupos aminos, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenil-amino. Los radicales aril-amino pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de arilo del radical.

- 25 El término "heteroarilamino" indica grupos aminos, que se han sustituido con uno o dos radicales heteroarilo, tales como N-tienilamino. Los radicales "heteroarilamino" pueden estar sustituidos adicionalmente en la parte de anillo de heteroarilo del radical.

El término "cicloalquilo" incluye grupos carbocíclicos saturados. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen anillos C_3-C_6 , tales como compuestos que incluyen ciclopentilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

- 30 El término "cicloalquenilo" incluye grupos carbocíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono incluyendo compuestos "cicloalquildienilo". Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen anillos C_3-C_6 , tales como compuestos que incluyen ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo y cicloheptadienilo.

Se pretende que el término "que comprende" sea abierto, incluyendo el/las componente(s) indicado(s) pero sin excluir otros elementos.

- 35 El término "fórmula I" incluye cualquier subfórmula. La presente invención comprende un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I.

También se incluyen en la familia de compuestos de fórmula I las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Pueden prepararse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adipico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

- 50 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I incluyen sales metálicas tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales

5 preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo aminas primarias, secundarias, terciarias y aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todas las sales contempladas en el presente documento pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, la base o el ácido apropiado con el compuesto de fórmula I. Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmula I también puede formar sales internas.

Procedimientos de síntesis generales

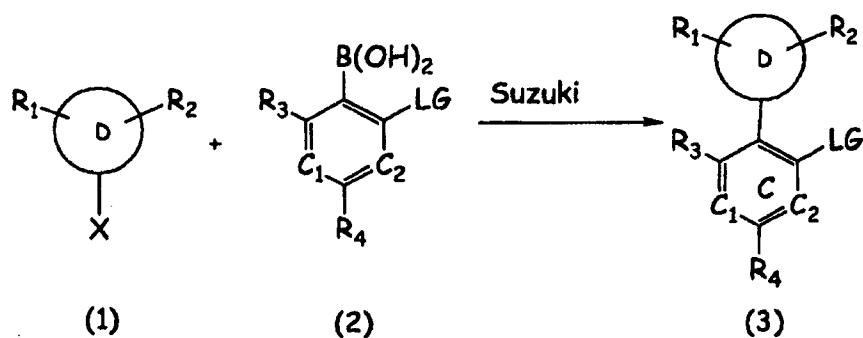
10 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los siguientes procedimientos de los esquemas 1-8, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para la fórmula I, anterior, excepto cuando se indique lo contrario. Los métodos de síntesis descritos a continuación son simplemente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante rutas alternativas tal como aprecian los expertos habituales en la técnica.

La siguiente lista de abreviaturas usadas a lo largo de toda la memoria descriptiva representa lo siguiente:

15	ACN, AcCN, MeCN	-	acetonitrilo
	BSA	-	albúmina de suero bovino
	Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
	CHCl ₃	-	cloroformo
	CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	diclorometano, cloruro de metileno
20	DIBAL	-	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA, (iPr ₂ Net)	-	diisopropiletilamina
	DME	-	dimetoxietano
	DMF	-	dimetilformamida
	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
25	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	dppa	-	difenilfosforil-azida
	EDC	-	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	-	dietil éter
	EtOAc	-	acetato de etilo
30	FBS	-	suero bovino fetal
	g	-	gramo
	h	-	hora
	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
35	HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	H ₂	-	hidrógeno
	H ₂ O ₂	-	peróxido de hidrógeno
	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	-	cromatografía de líquidos a alta presión
40	IPA, IpOH	-	alcohol isopropílico
	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio

	MCPBA	-	ácido meta-cloroperbenzoico
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	MeOH	-	metanol
	N ₂	-	nitrógeno
5	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
	NaH	-	hidruro de sodio
	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
	NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
10	NH ₄ OH	-	cloruro de amonio
	NMP	-	N-metilpirrolidinona
	P(f-bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
15	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0)
	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	-	dicloruro di-cianofenil-paladio
	Pd(OAc) ₂	-	acetato de paladio
	Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)-paladio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
20	TA, ta	-	temperatura ambiente
	MFR	-	matraz de fondo redondo
	rac-BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TEA, Et ₃ N	-	triethylamina
25	TFA	-	ácido trifluoroacético
	THF	-	tetrahidrofurano

Esquema 1



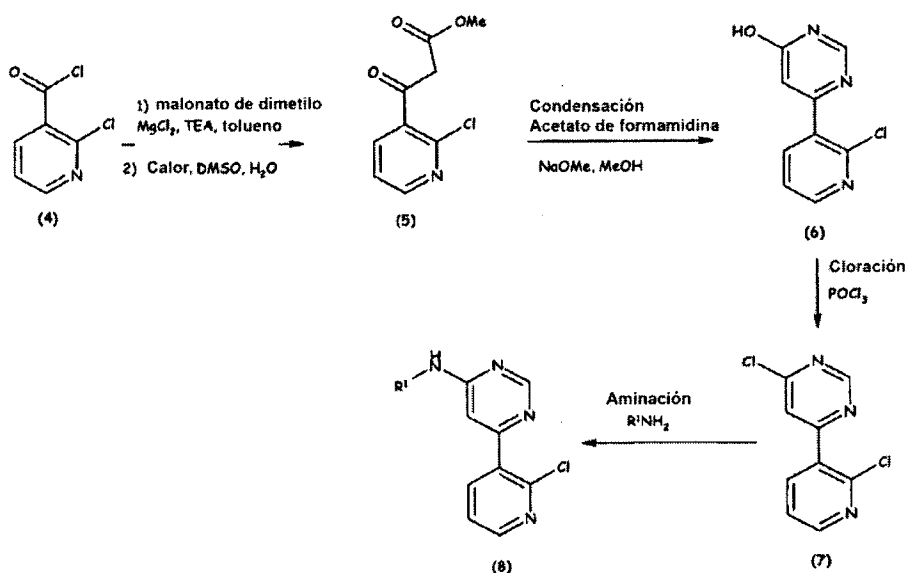
30 El sistema de anillos de biarilo (3), incluyendo piridil-piridinas sustituidas o no sustituidas (en las que los anillos C y D son ambos piridinas), piridil-pirimidinas (en las que uno de los anillos C y D es una piridina y el otro es una pirimidina), piridil-triazinas (en las que D es una triazina), pirimidil-pirimidinas y pirimidil-triazinas (en las que el anillo

5 D es una triazina) y anillo D de 5 miembros-anillos C, denominados en general en el presente documento la parte de anillo C-D de los compuestos de fórmula I, puede prepararse según el método descrito en general en el esquema 1. Tal como se muestra, puede usarse la metodología de acoplamiento de Suzuki utilizando un haluro de arilo (1) en el que X es un haluro tal como yoduro, bromuro o cloruro y un arilborinato (2) en presencia de paladio, tal como Pd(PPh₃)₄, y una base débil, tal como un Na₂CO₃, K₂CO₃ o NaHCO₃ en un disolvente polar tal como DME para sintetizar el compuesto (3). LG es un grupo saliente conocido, tal como F, Br, I o Cl. De manera similar, otros métodos de acoplamiento de arilo conocidos, tales como el uso de técnicas de acoplamiento de cobre, estannanos y zincatos también son adecuados para preparar el compuesto (3).

10 De manera similar, anillos C-D de fenil-piridinas, fenil-pirimidinas y fenil-triazina de los compuestos de fórmula I, también pueden prepararse según los métodos de Suzuki u otros de química de metalación, en los que el arilborinato (2) es un fenilborinato sustituido de manera deseable, tal como se describe en el esquema 1.

Alternativamente, sistemas de anillos C-D de piridil-pirimidinas amino-sustituidas (8) pueden prepararse según el método mostrado en el esquema 2.

Esquema 2 (Esquema de referencia)



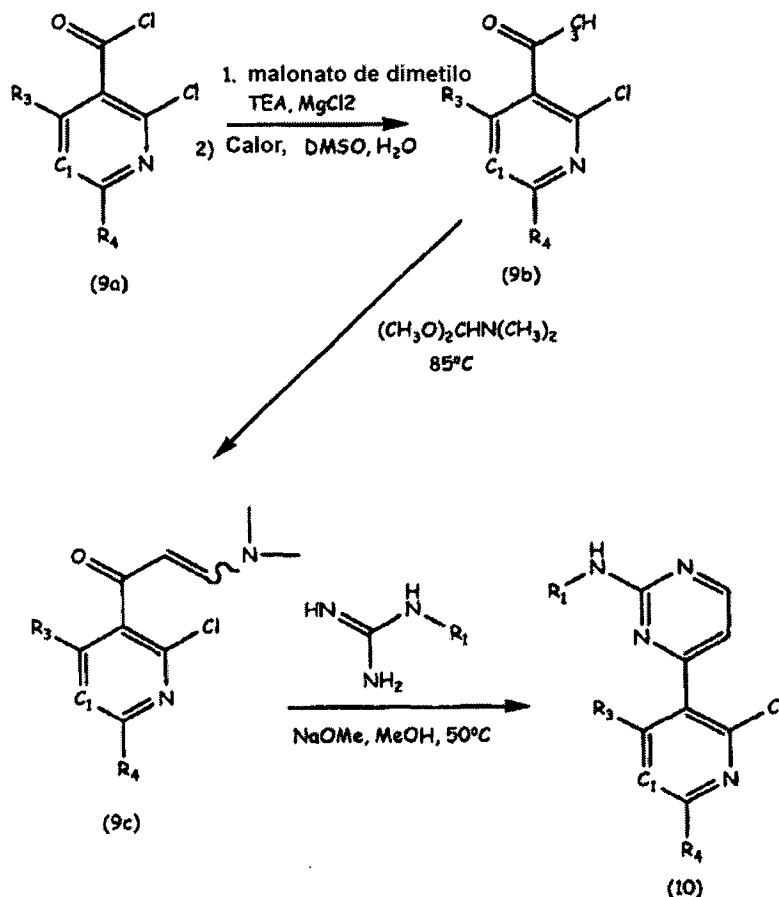
15

Pueden tratarse cloruros del ácido cloro-nicotínico (4) con malonato de dimetilo en presencia de una base adecuada y MgCl para formar el producto intermedio (5). El compuesto (5) puede ciclarse para formar el compuesto de pirimidil-piridina hidroxi-sustituido (6), en presencia de una base adecuada y acetato de formamidina. Pueden instalarse grupos amino-R¹ grupos deseables en la posición 3 del anillo D de 4,6-pirimidina simplemente tratando el compuesto (7) con una amina primaria o secundaria, que tiene la sustitución deseada, con calor en condiciones más suaves que las requeridas para desplazar el cloruro de piridilo del compuesto (6). Además, el compuesto (6) puede tratarse con cloruro de p-toluenosulfonilo, u otro reactivo de activación similar para convertir el grupo hidroxilo de la pirimidina en grupo saliente (LG) adecuado para el desplazamiento por un nucleófilo suficientemente reactivo deseado, incluyendo nucleófilos de aminas, azufre y oxígeno. Además, el compuesto (6) puede tratarse con una base suficientemente fuerte como para desprotonar el protón del hidroxilo para alquilar el grupo hidroxilo, formándose de ese modo un éter y un resto alcoxilo. Además, el compuesto (6) puede convertirse en el tiol correspondiente utilizando reacciones y técnicas conocidas en la técnica. Este tiol (no mostrado) puede convertirse entonces en los grupos R¹ unidos a tio correspondientes.

20 Además, el compuesto (7) pueden tratarse con amoníaco para dar el aducto de amino, que luego puede alquilarse, acilarse, o sustituirse de otro modo con un grupo deseado. Los expertos en la técnica conocen tales métodos, y se describen en Jerry March's Advanced Organic Chemistry, 4^a edición (1992).

30 El regioisómero 2,4 de las piridil-pirimidinas anteriores también puede prepararse usando el siguiente esquema 3.

Esquema 3 (Esquema de referencia)

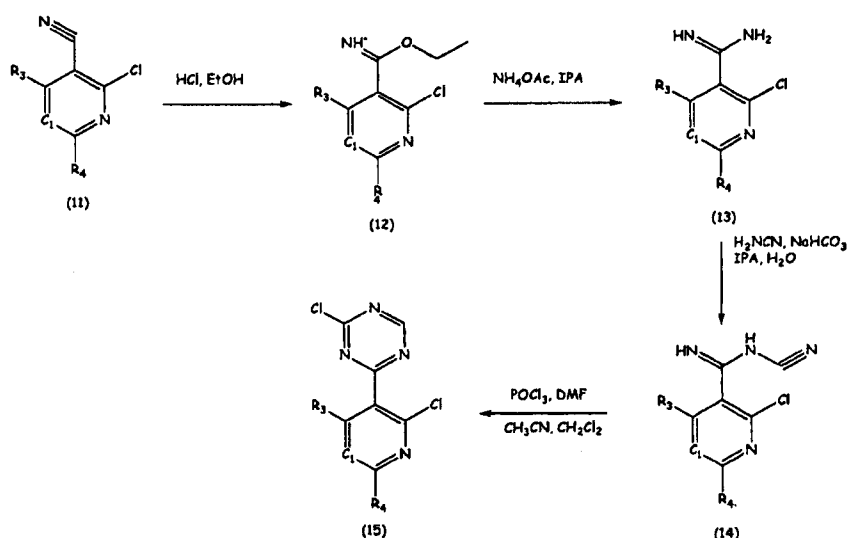


5 El compuesto (10) puede prepararse tratando el cloruro de ácido del compuesto (9a) (anillo C) y convirtiéndolo en la metil cetona correspondiente (9b) seguido por tratamiento con dimetilacetal de dimetilformamida para obtener la enaminona correspondiente (9c). Luego guanidina sustituida.HCl puede tratarse con una base adecuada, tal como metóxido de sodio, durante un periodo de tiempo antes de exponer la mezcla de guanidina a la enaminona (9c) para formar la piridil-pirimidina (10). Este método permite que se instalen grupos R^1 deseados antes del cierre del anillo. Debe tenerse cuidado para restringir los grupos R^1 en este método a aquellos que no interferirían con ni reaccionarían durante la formación de los productos intermedios 9a-9c y también el cierre de anillo para formar el compuesto (10), tal como aprecian expertos habituales en la técnica.

15 Alternativamente, el compuesto (9c) puede tratarse con guanidina.HCl en presencia de NaOH en isopropanol para proporcionar el anillo D de 3-amino-pirimidina correspondiente (no mostrado, en el que R^1 es NH_2). La posición de R^1 de este producto intermedio puede modificarse usando métodos de alquilación reductora con aldehídos correspondientes, métodos de acilación, y otros grupos, mediante métodos que aprecian los expertos habituales en la técnica, para instalar los grupos deseados en esta posición en el anillo D de compuestos de fórmula I. Alternativamente, la 3-aminopirimidina puede convertirse en 3-fluoropirimidina con el uso de nitrato de t-butilo y HF.piridina, y desplazarse luego el fluoruro por un grupo R^1 deseado tal como NH_2R , OR y SR. Esta última técnica también puede usarse para convertir amino-triazinas en las fluoro-triazinas correspondientes.

20 De manera similar, pueden prepararse sistemas de anillos de biarilo C-D de piridil-triazinas usando el método del esquema 4.

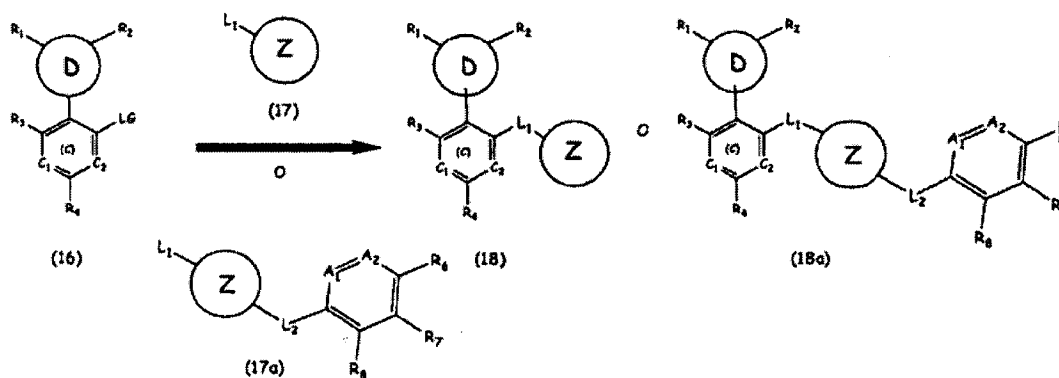
Esquema 4 (Esquema de referencia)



De manera similar al método ilustrado y descrito en el esquema 2, pueden instalarse grupos amino-R¹ deseables en la posición 3 de un anillo D de triazina tratando el compuesto (15) con una amina primaria o secundaria, que tiene la sustitución deseada, con calor en condiciones menos exigentes que las requeridas para desplazar el cloruro de piridilo del compuesto (15).

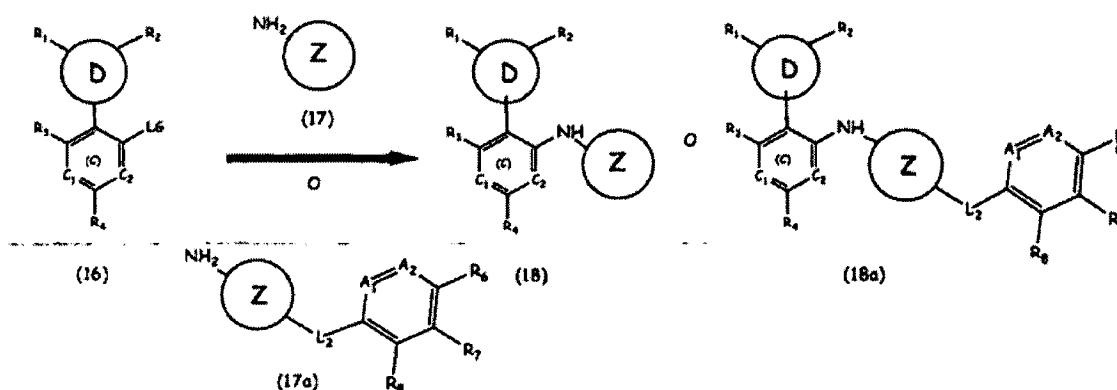
La parte de anillo C-D de los compuestos de fórmula I puede unirse al anillo B del compuesto (17 - véase el esquema 5 a continuación) mediante varios métodos convencionales conocidos en la técnica, tal como se da a conocer en March. Se ilustran métodos adecuados en los esquemas 5 y 6 a continuación.

Esquema 5



Tal como se muestra en el esquema 5, el compuesto (18 o 18a) que comprende biaril éteres y tioles (en los que L¹ = O y S, respectivamente) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (16) (en el que LG es un grupo saliente, tal como un haluro, como un cloro o bromo) con un compuesto de fenilo nucleófilo (17) en el que L¹ es un nucleófilo adecuado, tal como nucleófilo de NHR o NH₂ (esquema 6), OH, SH o carbono, suficiente para desplazar el cloruro del anillo C del compuesto (16). Por ejemplo, pueden acoplarse fenoles (L¹ = O) y tioles (L¹ = S) con cloruros de arilo activados para formar los biaril éteres y tioles (compuesto 18) usando bases débiles tales como TEA, o bases inorgánicas tales como Cs₂CO₃, en DMSO a temperaturas elevadas, tales como las que oscilan entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 130°C. De manera similar, esta transformación también puede llevarse a cabo en NMP a aproximadamente 200°C en un horno microondas.

Esquema 6



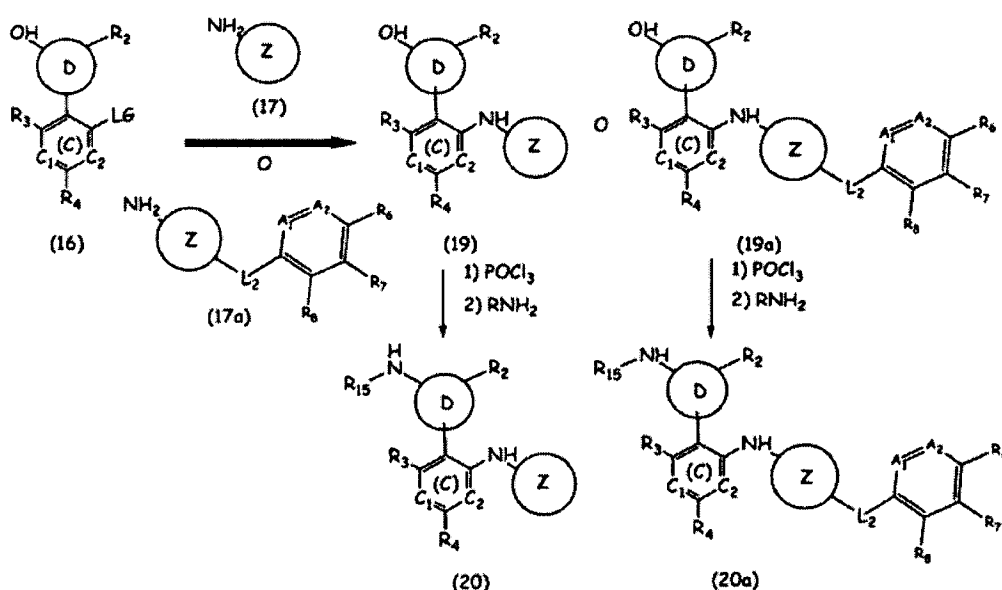
5

Pueden acoplarse anilinas (compuesto 17 o 17a) con cloruros de arilo activados (compuesto 16) para formar biaril-anilinas (compuesto 18 o 18a) usando catálisis con Pd o NEt₃-TFA en condiciones adecuadas, que pueden requerir o no el aporte de calor.

Alternativamente, y con referencia al esquema 2, cuando determinados grupos R¹ y/o R² impiden o limitan la capacidad para acoplar el anillo C al anillo B mediante el método de desplazamiento nucleófilo descrito anteriormente, puede lograrse el acoplamiento de los anillos B-C a partir del compuesto intermedio (6) en el esquema 2 tal como sigue en el esquema 7.

10

Esquema 7



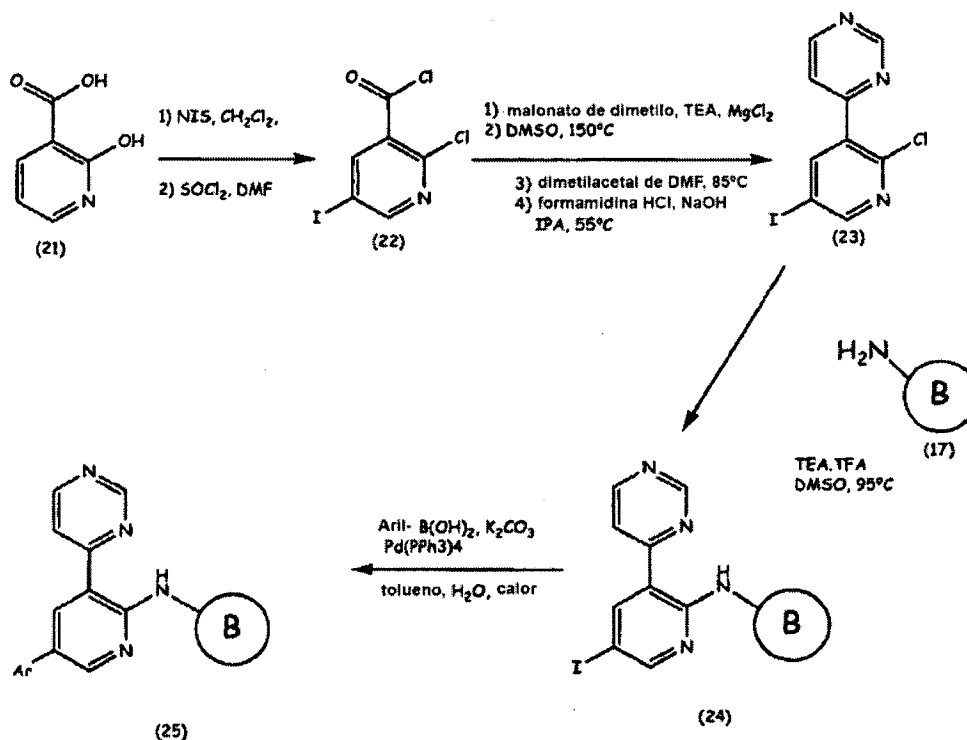
Tal como se muestra, el compuesto (16) puede hacerse reaccionar en primer lugar con la especie nucleófila de anillo B deseada antes de convertir el grupo hidroxilo del anillo D en el cloruro correspondiente para el posterior desplazamiento por una amina, u otro grupo R¹⁵ deseado.

15

Pueden prepararse compuestos de la invención (fórmula I) en los que D es CR¹² mediante el método general mostrado en el esquema 8.

Pueden prepararse compuestos de la invención (fórmula I) en los que C¹ es CR¹⁰ mediante el método general mostrado en el esquema 8.

Esquema 8 (Esquema de referencia)



5 Tal como se muestra, puede yodarse ácido 2-hidroxinicotínico disponible comercialmente y someterse a cloruro de
 10 tionilo según el procedimiento dado a conocer en Elworthy *et al.*, J. Med. Chem, 40(17):2674-2687 (1997). La
 conversión del producto intermedio yodado (compuesto 22) en la pirimidina correspondiente (compuesto 23) avanza
 tal como se describió anteriormente en el esquema 2. Tras el desplazamiento del cloruro de piridilo (compuesto 23)
 por una anilina (compuesto 17) para formar el compuesto (24), acoplamiento mediado por Pd (0) con un arilboronato
 en presencia de una base suave, tal como carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, en tolueno proporciona el
 compuesto (25), una aril-piridil-pirimidina. El compuesto (25) también puede prepararse usando estannanos o
 zincatos correspondientes, tal como se conoce en la técnica. Alternativamente, pueden instalarse grupos R¹⁰
 deseados en el anillo C mediante el yoduro, usando métodos convencionales (no mostrados), tal como aprecian los
 expertos en la técnica.

15 Alternativamente, puede instalarse el grupo arilo deseado en el anillo C (compuesto 20) incluso antes de formar el
 fragmento de anillos D-C de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, Church *et al.* describen la síntesis de 5-aril-2-
 cloropiridinas a partir de ácidos fenilacéticos en J. Org. Chem., 60:3750-3758 (1995).

20 Los ejemplos descritos a continuación en el presente documento representan métodos a modo de ejemplo de
 síntesis o preparación de compuestos de fórmula I deseados, productos intermedios y elementos estructurales de
 partida de los mismos, incluyendo anillos A, anillos B, anillos A-B, anillos C-D, anillos B-C-D a modo de ejemplo y
 fragmentos de los mismos. Debe apreciarse que estos métodos son simplemente métodos representativos y
 también pueden usarse otros métodos alternativos convencionales, conocidos o desarrollados.

Métodos analíticos:

25 A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de HPLC se realizaron en un sistema de Agilent modelo 1100
 con una columna de fase inversa Zorbax SB-C₈ (5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 150 mm; pieza n.º 883975-906)
 que se usó a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usó disolvente A
 (H₂O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 11 min. de desde el 5% hasta el
 100% de AcCN. El gradiente fue seguido por un regreso de 2 min. al 5% de AcCN y un reequilibrado (lavado) de
 aproximadamente 2,5 minutos.

Método de CL-EM:

30 Se hicieron pasar muestras en un sistema de CL-DSM de Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa
 XDB-C₈ (3,5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo fue constante y osciló entre
 aproximadamente 0,75 ml/min y aproximadamente 1,0 ml/min.

La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H₂O/el 0,1% de HOAc) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de HOAc) con un periodo de tiempo de 9 min para un gradiente de desde el 10% hasta el 90% de disolvente B. El gradiente fue seguido por un periodo de 0,5 min para regresar al 10% de disolvente B y un reequilibrado (lavado) de 2,5 min al 10% de disolvente B de la columna.

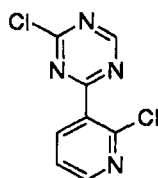
5 Método de HPLC preparativa:

Cuando se indique, se purificaron los compuestos de interés mediante HPLC de fase inversa usando una estación de trabajo Gilson con una columna de 30 x 50 mm a 40 ml/min. La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H₂O/el 0,1% de TFA) y disolvente B (AcCN/el 0,1% de TFA) con un gradiente de 10 min de desde el 5% hasta el 100% de disolvente B. El gradiente fue seguido por un regreso de 2 min al 5% de AcCN.

10 Espectro RMN de protón:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros ¹H-RMN se realizaron con un instrumento Varian serie Mercury 300 MHz o con un instrumento Bruker 400 MHz. Cuando se caracterice de este modo, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

15 Ejemplo 1



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina

Etapa 1: Preparación de 2-cloro-nicotinamidina

20 Se disolvió 2-cloro-3-cianopiridina (5,0 g, 36 mmol) en EtOH seco (100 ml) a 0°C. Se burbujeó HCl a través de la mezcla durante 3 h y se selló la mezcla y se refrigeró (aproximadamente a 8°C) durante la noche. Tras concentración, se agitó el residuo con acetato de amonio (5,5 g) en 100 ml de IpOH. Tras 12 h, se ajustó el pH a 9 (desde 4) usando disolución concentrada de NH₄OH, y se continuó con la agitación dos días más. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 10:1:0,1). La trituración en tBuOMe/IpOH caliente eliminó parte del producto secundario de amida residual proporcionando el producto como un sólido blanco.

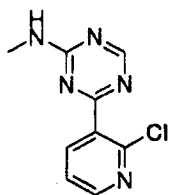
Etapa 2: Preparación de amino-(2-cloro-piridin-3-il)-metilcianamida

30 Se suspendió 2-cloro-nicotinamidina en 10 ml de IpOH con 500 mg de cianamida sólida y se disolvieron los sólidos en agitación mediante la adición de NaHCO₃ acuoso al 5% (30 ml). Tras dos días agitación, se aisló la amino-(2-cloro-piridin-3-il)-metilcianamida mediante extracción con EtOAc de la mezcla de reacción acuosa seguido por cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,5. EM m/z = 181 [M+H]⁺. Calc. para C₇H₆N₄Cl: 181,03.

Etapa 3: Preparación de 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina

35 Se añadió amino-(2-cloro-piridin-3-il)-metilcianamida (3,5 g) como un sólido a una disolución con agitación, a 0°C de POCl₃ (2,3 ml, 25 mmol) y DMF (1,9 ml, 25 mmol) en 100 ml de AcCN. Se agitó la disolución transparente a TA durante 1 h. Se añadió tolueno (40 ml) y se concentró la mezcla. Se filtró inmediatamente el residuo a través de una capa de sílice de 200 g (cargando en CH₂Cl₂/IpOH 10:1, eluyendo con hexano/t-BuOMe 10:1 -> 4:1). La concentración proporcionó 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina como un sólido blanco. EM m/z = 227 [M+H]⁺. Calc. para C₈H₄Cl₂N₄: 225,98.

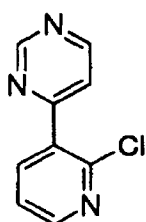
Ejemplo 2



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de [4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-metil-amina

5 A 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina (10,0 g, 44,0 mmol) en 55 ml de cloruro de metileno se le añadió metilamina (45 ml, 88,0 mmol) como una disolución 2,0 M en THF a 0°C. Tras agitación a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó la mezcla con acetona y se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró proporcionando el producto deseado. EM m/z = 222 [M+H]⁺. Calc. para C₉H₈ClN₅: 221,65.

Ejemplo 3

(Ejemplo de referencia)

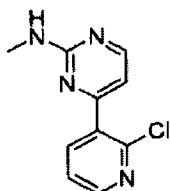
Síntesis de 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina

Etapas 1. Preparación de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-3-dimetilamino-propenona

10 Se calentó 1-(2-cloro-piridin-3-il)-etanona (21,7 g, 139 mmol) en 46 ml de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (42 g, 350 mmol) bajo un tubo de secado a 85°C durante 1,5 h y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de filtración por succión (usando 150 g de sílice en un embudo Büchner, con recogida rápida de las fracciones que eluyen con CH₂Cl₂/IpOH 10:1 y luego 5:1) proporcionando un producto sólido amarillo. EM m/z = 211 [M+H]⁺. Calc. para C₁₀H₁₁ClN₂O: 210,66.

Etapas 2. Preparación de 4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina

15 Se generó metóxido de sodio a lo largo de un periodo de 1,5 h mediante la adición intermitente de pequeños trozos de metal de sodio (8,3 g en total, 360 mmol) a 400 ml de metanol seco bajo N₂ a temperatura ambiente, usando un baño de 500 ml de IpOH a temperatura ambiente como sumidero de calor. Se añadió acetato de formamida (42,7 g, 410 mmol), seguido diez minutos después por la enamina (30,6 g, 146 mmol). Se agitó la reacción durante la noche bajo un globo lleno de N₂ a una temperatura interna de 40°C. Tras 20 h, se agitó la mezcla a 48°C durante 4 h. Se añadió acetato de formamida adicional (7,0 g) y se agitó la mezcla durante la noche a 44°C. Se concentró la mezcla mediante evaporador rotatorio, se llevó a acetato de etilo y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado. Se sometió la fase acuosa a retroextracción con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (1,2 l) sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de filtración a vacío ultrarrápida (300 g de sílice) en hexano/EtOAc de 3:1 a 2:1 proporcionando un producto sólido blanco. EM m/z = 192 [M+H]⁺. Calc. para C₉H₈ClN₃: 191,62.

Ejemplo 4

(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

Etapas 1. Preparación de 1-(2-cloro-piridin-3-il)-3-dimetilamino-propenona

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento en el ejemplo 3, etapa 1.

30 Etapas 2. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

5 Se añadió metal de sodio (3,40 g, 148 mmol) a lo largo de ~10 minutos a 180 ml de MeOH a TA y se permitió que agitase durante unos 30 minutos adicionales para generar metóxido de sodio. Se añadió Metil-guanidina HCl (20,0 g, 182 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos antes de añadirse 1-(2-cloro-piridin-3-il)-3-dimetilamino-propenona (12,0 g, 57 mmol). Se conectó un condensador de aire y se calentó la mezcla hasta 50°C durante 23 horas. Se eliminó parte del MeOH mediante evaporación rotatoria y se filtró el sólido resultante y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y agua. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco esponjoso tras secado. EM m/z = 221 [M+H]⁺. Calc. para C₁₀H₉ClN₄: 220,66.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

4-(2,5-dicloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

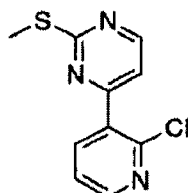
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4. EM m/z = 255, 257 [M+H]⁺; Calc. para C₁₀H₈Cl₂N₄: 255,11.

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

4-(2-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-N-metilpirimidin-2-amina

15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a la descrita en el ejemplo 4. EM m/z = 238 [M+H]⁺. Calc. para C₁₀H₈ClFN₄: 238,65.

Ejemplo 7

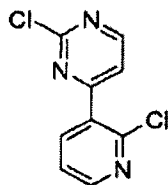


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina

20 Se purgó el reactor de 5 l con argón, luego se cargó con 4-cloro-2-metil-tiopirimidina (111 ml, 953 mmol) y ácido 2-cloropiridin-3-borónico (100 g, 635 mmol). Se puso el reactor a vacío y se llenó con argón. Esto se repitió dos veces más. Se añadió dimetil éter de etilenglicol (500 ml) a la mezcla seguido por Pd(PPh₃)₄ (58,7 g, 50,8 mmol). Se puso el reactor a vacío y se llenó con argón. Esto se repitió dos veces más, luego se añadió más dimetil éter de etilenglicol (1500 ml). Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio (disol. 1 M, 1300 ml) a la mezcla de reacción en agitación. Se observó una pequeña isoterma. Se agitó la mezcla de reacción y se puso a reflujo durante 2,75 h, luego se enfrió gradualmente hasta 25°C. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (1500 ml) y se agitó de manera vigorosa. Se permitió que se separasen las fases y se retiró la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua (1000 ml), luego salmuera (1000 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se eliminaron los disolventes a vacío proporcionando el producto bruto como un sólido de color amarillo claro. Se separó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando una mezcla de etanol y diclorometano. Se obtuvo el producto como un sólido blanco y se formó una suspensión en acetato de etilo para eliminar las trazas de una impureza. Se obtuvo el producto del título como un sólido esponjoso blanco. EM m/z = 238 [M+H]⁺. Calc. para C₁₀H₈ClN₃S: 237,71.

Ejemplo 8

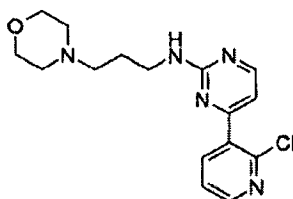


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 2-cloro-4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidina

35 A 2,4-dicloropirimidina (2,00 g, 13,4 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (3,16 g, 20,1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,55 g, 1,30 mmol), se le añadió DME (30,0 ml) y NaHCO₃ 1 M (13,0 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 17 horas, luego se diluyó con EtOAc y se extrajo con carbonato de sodio saturado, agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se trituró el sólido resultante con éter y se secó proporcionando el producto deseado. EM m/z = 226 [M+H]⁺. Calc. para C₉H₅Cl₂N₄: 225,12.

Ejemplo 9

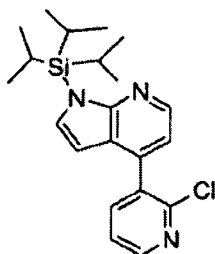


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-(3-morfolinopropil)pirimidin-2-amina

5 A 2-cloro-4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidina (100 mg, 0,44 mmol) y carbonato de potasio (122 mg, 0,88 mmol) se le añadió DMSO (1,0 ml) y 3-morfolinopropan-1-amina (77 mg, 0,53 mmol). Se calentó la mezcla resultante durante 15 horas a 80°C. Se diluyó la reacción enfriada con EtOAc y se extrajo con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando el producto deseado como un aceite amarillo. EM m/z = 334 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₂₀ClN₅O: 333,84.

Ejemplo 10



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

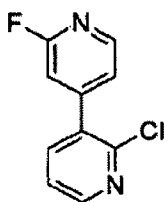
Etapa 1. Preparación de 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

10 Se lavó hidruro de sodio (880 mg, 22 mmol, 1,1 equiv., al 60% en aceite mineral) con 15 ml de hexanos secos bajo una atmósfera de argón. Se eliminaron los hexanos y se sustituyeron por 40 ml de THF. Se añadió 4-cloro-7-azaindol en porciones en la suspensión en hidruro de sodio. Se agitó la suspensión hasta que cesó el desprendimiento de gases. Se añadió triisopropilclorosilano (3 g, 20 mmol, 1 equiv.) mediante una jeringa. Se puso la reacción en un baño de aceite precalentado a 80°C y se monitorizó mediante CL-EM y CCF. Tras 3 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se extinguió la reacción lentamente con NH₄Cl saturado. Se extrajo el producto con hexanos y Et₂O. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se hizo pasar el residuo a través de una capa de gel de sílice con ayuda de hexanos para eliminar las manchas de la línea base. Se concentró el filtrado proporcionando 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un aceite incoloro viscoso. ¹H-RMN (Varian, 300 MHz, CDCl₃) ppm: 8,14 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 5, 0,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 1,87 (sept, J = 7,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7,3 Hz, 18H).

Etapa 2. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

25 Se añadieron 4-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,03 g, 16,3 mmol, 1 equiv.), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (4,36 g, 27,7 mmol, 1,7 equiv.), acetato de paladio (183 mg, 0,815 mmol, al 5% molar), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (571 mg, 1,63 mmol, al 10% molar) y K₃PO₄ anhidro finamente molido (10,4 g, 48,9 mmol, 3 equiv.) en un tubo sellado. Se purgó el tubo con argón durante 5 minutos. Se añadió dioxano (30 ml) mediante una jeringa bajo un flujo de argón positivo. Se selló el tubo y se agitó la reacción a TA durante 5 minutos. Luego se puso el tubo en un baño de aceite precalentado a 110°C durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se filtró el contenido a través de una capa de Celite con ayuda de dietil éter. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando una mezcla de hex.:Et₂O 95:5 como eluyente. Se obtuvo el producto, 4-(2-cloropiridin-3-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (Varian, 300 MHz, CDCl₃) ppm: 8,35 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 3,6, 1,9 Hz, 1H), 1,89 (sept, J = 7,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 18H).

35 Ejemplo 11

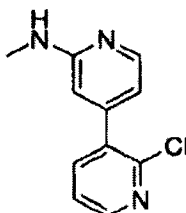


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinilo

- 5 A 2-fluoro-4-yodopiridina (9,45 g, 42,4 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (10,0 g, 63,5 mmol), Na_2CO_3 (13,5 g, 127 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (480 mg, 2,12 mmol) y $\text{P}(\text{tBu})_3\text{-HBF}_4$ (1,23 g, 4,24 mmol) se le añadió dioxano (125 ml) y agua (45 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 100°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla resultante con EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se trituró el sólido resultante con n-hexanos y se secó proporcionando 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinilo. EM $m/z = 209$ $[\text{M}+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClFN}_2$: 208,62.

Ejemplo 12

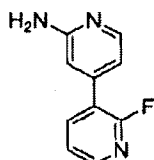


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de (2-cloro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-metil-amina

- 10 A 2-cloro-2'-fluoro-[3,4']bipiridinilo (5,30 g, 25,4 mmol), clorhidrato de metilamina (9,00 g, 133 mmol) y K_2CO_3 (28,1 g, 203 mmol) se le añadió DMSO (70 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a 80°C en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla enfriada con agua (300 ml) y se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó proporcionando (2-cloro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-metil-amina. EM $m/z = 220$ $[\text{M}+1]^+$. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$: 219,68.

Ejemplo 13

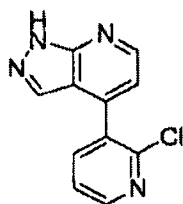


(Ejemplo de referencia)

- 15 Síntesis de 4-(2-fluoropiridin-3-il)piridin-2-amina

- 20 Se cargó un recipiente de presión con 6,35 ml de agua y se desgasificó con nitrógeno durante 0,5 h. A este recipiente se le añadió acetato de potasio (2,31 g, 23,5 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (2,48 g, 17,6 mmol), 4-cloropiridin-2-amina (1,51 g, 11,7 mmol), dicloro-bis(di-terc-butilfenilfosfina)Pd (II) (0,146 g, 0,235 mmol) y 58,5 ml de CH_3CN . Se purgó la mezcla bajo nitrógeno durante varios minutos adicionales, y se selló el frasco a presión. Se calentó la mezcla de reacción hasta 85°C durante 15 h. Tras enfriamiento, se separaron las fases, y se secó la parte orgánica con Na_2SO_4 y se concentró. Se trituró el sólido resultante con acetato de etilo/dietil éter proporcionando 4-(2-fluoropiridin-3-il)piridin-2-amina como un sólido de color tostado. EM $m/z = 190$ $[\text{N}_4+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3$: 189,19.

Ejemplo 14



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Etapa 1. Preparación de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

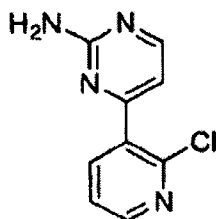
5 A 2-fluoro-4-yodonicotinaldehído (11,33 g, 45,1 mmol) en THF (200 ml) se le añadió hidrazina (5,67 ml, 181 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Se concentró la reacción, se diluyó con acetona/MeOH 10:1 y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Se eliminó la mayor parte del disolvente a vacío, luego se diluyó con cierta cantidad de hexanos y se filtró resultando un sólido. Se secó proporcionando 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina como un sólido blanquecino. EM $m/z = 246 [M+1]^+$. Calc. para $C_6H_4IN_3$: 245,02.

Etapa 2. Preparación de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

10 A 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1,110 g, 4,53 mmol), dicarbonato de di-t-butilo (1,09 g, 4,98 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,277 g, 2,27 mmol) se le añadió cloruro de metileno (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 h, se diluyó con cloruro de metileno y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un lecho de gel de sílice usando EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1 y se concentraron proporcionando 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (Bruker, 400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8,42 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 1,72 (s, 9H).

Etapa 3. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

20 A 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,90 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-ilborónico (1,14 g, 7,24 mmol) y carbonato de sodio (1,23 g, 11,6 mmol) se le añadió dioxano (10 ml) y agua (4 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 5 minutos, luego se añadieron tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0,084 g, 0,290 mmol) y acetato de paladio (II) (0,033 g, 0,145 mmol) y se calentó la mezcla hasta 100°C en un tubo sellado durante 23 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc y se extrajo con bicarbonato de sodio 1 N. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice ISCO (EtOAc al 10-90%/hexanos; columna de 80 g) y se concentraron las fracciones de producto proporcionando 4-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina como un sólido blanco. EM $m/z = 231 [M+1]^+$. Calc. para $C_{11}H_7ClN_4$: 230,66.

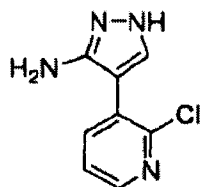
Ejemplo 15

(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina

30 En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado con argón que se puso en un baño de isopropanol, se añadió metal de sodio (3,40 g, 148 mmol) lentamente a metanol (180 ml). Se agitó la mezcla a TA durante aproximadamente 30 minutos. A esto, se le añadió clorhidrato de guanidina (12,0 ml, 182 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 30 minutos, seguido por la adición de (E)-1-(2-cloropiridin-3-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (12,0 g, 57,0 mmol), se conectó un condensador de aire, se trasladó la reacción a un baño de aceite, en el que se calentó hasta aproximadamente 50°C durante 24 h. Se evaporó aproximadamente la mitad del metanol a presión reducida y se filtraron los sólidos a vacío, luego se lavaron con NaHCO₃ saturado y H₂O, se secaron al aire proporcionando 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanquecino. EM $m/z = 207 [M+1]^+$. Calc. para $C_9H_7ClN_4$: 206,63.

Ejemplo 16



Síntesis de 4-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-amina

Etapa 1. Preparación de (2-cloropiridin-3-il)metanol

5 A una disolución en agitación de ácido 2-cloronicotínico (8,00 g, 51,0 mmol) en THF (120 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió lentamente tetrahidroaluminato de litio (51 ml, 51 mmol) a lo largo de cinco minutos. Se permitió que se calentase la reacción hasta TA a lo largo de 2 h y se monitorizó mediante CCF. Se extinguió la reacción mediante la adición de pequeñas cantidades de hielo seguido por agua. Se extrajo el producto en EtOAc, se lavó 2 X H₂O, 1 X NaCl, se secó con Mg₂SO₄, se filtró a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentró la disolución proporcionando (2-cloropiridin-3-il)metanol como un aceite naranja. Se usó sin purificación adicional.

10 Etapa 2. Preparación de 3-(bromometil)-2-cloropiridina

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió (2-cloropiridin-3-il)metanol (6,7 g, 47 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Se enfrió la reacción hasta 0°C, a la que se le añadió lentamente tribromofosfina (4,8 ml, 51 mmol) y se permitió que se calentase hasta TA durante la noche. Se extinguió la reacción mediante la adición de hielo, se extrajo en CH₂Cl₂, se lavó 1 X NaHCO₃, 2 X H₂O, se secó con Mg₂SO₄, se filtró a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15-45%/hex. Se concentraron las fracciones de producto proporcionando 3-(bromometil)-2-cloropiridina como un sólido blanquecino. EM m/z = 206, 208 [M+1]⁺. Calc. para C₆H₅BrClN: 206,47.

Etapa 3. Preparación de 2-(2-cloropiridin-3-il)acetonitrilo

20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió 3-(bromometil)-2-cloropiridina (7,2 g, 35 mmol) en MeOH (70 ml). A la disolución se le añadió cianuro de sodio (3,4 g, 70 mmol), luego se conectó un condensador de reflujo, se agitó la mezcla a 80°C, a la vez que se monitorizaba la reacción mediante CL-EM. Tras aproximadamente 1,5 h, se enfrió la reacción hasta TA, se concentró, se diluyó con EtOAc, tras lo cual precipitó un sólido blanco. Se filtraron los sólidos y se enjuagaron con EtOAc. Se concentró el filtrado orgánico proporcionando un sólido marrón rojizo bruto. Se disolvió el sólido en EtOAc y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-70%/hexanos. Se concentraron las fracciones de producto proporcionando 2-(2-cloropiridin-3-il)acetonitrilo como un sólido blanquecino. EM m/z = 153 [M+1]⁺. Calc. para C₇H₅ClN₂: 152,58.

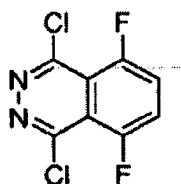
Etapa 4. Preparación de 2-(2-cloropiridin-3-il)-3-oxopropanonitrilo

30 Se añadió lentamente una disolución de 2-(2-cloropiridin-3-il)acetonitrilo (2,0 g, 13 mmol) en THF (5 ml) a una suspensión de hidruro de sodio, al 60% en aceite mineral (1,31 g, 33,0 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 15 minutos y se le añadió lentamente formiato de etilo (1,1 ml, 13 mmol). Se agitó la mezcla a TA y se monitorizó mediante CL-EM. Tras completarse, se extrajo la reacción en EtOAc, se lavaron las fases orgánicas 2 X H₂O, se secaron con Mg₂SO₄, se filtraron a través de embudo filtrante con placa porosa y se liofilizaron proporcionando 2-(2-cloropiridin-3-il)-3-oxopropanonitrilo como un sólido marrón rojizo. Se usó el producto bruto sin purificación adicional. EM m/z = 181 [M+1]⁺. Calc. para C₈H₅ClN₂O: 180,59.

35 Etapa 5. Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-amina

40 En un tubo sellado de 150 ml, se añadieron 2-(2-cloropiridin-3-il)-3-oxopropanonitrilo (2,5 g, 14 mmol), agua (2,0 ml, 14 mmol), ácido acético (14 ml, 14 mmol), etanol (28 ml, 14 mmol), 1,4-dioxano (14 ml) e hidrazina anhidra (0,40 ml, 14 mmol). Se agitó la mezcla a 70°C durante 20 minutos. Se enfrió la reacción hasta TA y se concentró. Se extrajo el concentrado en EtOAc, se lavó 1 X NaHCO₃, 1 X H₂O, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentró. Se purificó el producto bruto usando cromatografía de fase inversa. Se extrajo el producto en CH₂Cl₂, se lavó 1 X NaHCO₃, 1 X H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró a través de embudo filtrante con placa porosa, se concentró proporcionando 4-(2-cloropiridin-3-il)-1H-pirazol-3-amina como un sólido de color tostado. EM m/z = 195 [M+1]⁺. Calc. para C₈H₇ClN₄: 194,62.

Ejemplo 17



Síntesis de 1,4-dicloro-5,8-difluorofthalazina

Etapa 1: Preparación de 5,8-difluoro-2,3-dihidrofthalazin-1,4-diona

- 5 A 4,7-difluoroisobenzofuran-1,3-diona (1,00 g, 5,43 mmol) y acetato de sodio (0,535 g, 6,52 mmol) se le añadió agua (14 ml), ácido acético (7,15 ml, 125 mmol) e hidrazina (0,205 ml, 6,52 mmol) (lentamente). Se conectó un condensador de agua y se calentó la mezcla hasta reflujo durante 20 horas. Se enfrió hasta TA y se filtró el sólido resultante. Se lavó con agua y se secó proporcionando 5,8-difluoro-2,3-dihidrofthalazin-1,4-diona como un sólido blanco. EM $m/z = 199 [M+1]^+$. Calc. para $C_8H_4F_2N_2O_2$: 198,13.

Etapa 2: Preparación de 1,4-dicloro-5,8-difluorofthalazina

- 10 A 5,8-difluoro-2,3-dihidrofthalazin-1,4-diona (0,860 g, 4,34 mmol) se le añadió oxiclورو de fósforo (4,05 ml, 43,4 mmol). Se conectó un condensador de agua y se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante 15,5 horas. Se enfrió la reacción y se concentró a vacío. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno y hielo-agua, luego se extinguió con bicarbonato de sodio sólido hasta que el pH fue básico. Se separaron las fases y se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando 1,4-dicloro-5,8-difluorofthalazina como un sólido de color amarillo claro. EM $m/z = 235, 237 [M+1]^+$. Calc. para $C_8H_2Cl_2F_2N_2$: 235,02.

Se prepararon los siguientes productos intermedios mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 17 anterior.

Ejemplo 18: 1,4-dicloro-6,7-difluorofthalazina

EM $m/z = 235, 237 [M+1]^+$. Calc. para $C_8H_2Cl_2F_2N_2$: 235,02.

- 20 Ejemplo 19: 5,8-dicloropirido[3,2-d]piridazina

EM $m/z = 200, 202 [M+1]^+$. Calc. para $C_7H_3Cl_2N_3$: 200,03.

Ejemplo 20: 1,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina. EM $m/z = 189, 191 [M+1]^+$. Calc. para $C_7H_6Cl_2N_2$: 189,05.

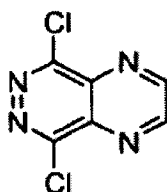
Ejemplo 21: 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidrofthalazina;

- 25 EM $m/z = 203, 205 [M+1]^+$. Calc. para $C_8H_8Cl_2N_2$: 203,07.

Ejemplo 22: 3,6-dicloro-4,5-dimetilpiridazina

EM $m/z = 177, 179 [M+1]^+$. Calc. para $C_6H_6Cl_2N_2$: 177,03.

Ejemplo 23



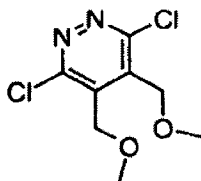
- 30 Síntesis de 5,8-dicloropirazino[2,3-d]piridazina

Etapa 1. Preparación de 6,7-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5,8-diona

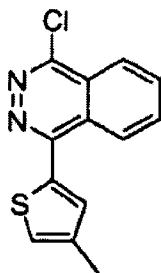
- 35 Se preparó el compuesto del título según un procedimiento de la bibliografía (Paul, D. B. Aust. J. Chem. 1974, 27, 1331). Tal como se describe en ese documento, se mezclaron anhídrido 2,3-pirazindicarboxílico (5,00 g, 33,3 mmol), hidrato de hidrazina (2,8 g, 56 mmol) y ácido acético (40,4 ml, 33,3 mmol) a TA. Precipitó un precipitado blanco. Se calentó la reacción a reflujo durante aproximadamente 20 min. Se enfrió la reacción hasta TA y se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron a vacío. Se obtuvo el producto, 6,7-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5,8-diona como un sólido blanco. 1H -RMN (Bruker, 400 MHz, D_2O) ppm: 8,87 (s, 2H).

Etapas 2. Preparación de 5,8-dicloropirazino[2,3-d]piridazina

Se preparó el compuesto del título según un procedimiento de la bibliografía (Patel, N. R.; Castle, R. N. J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 512). Se añadió una mezcla de 6,7-dihidropirazino[2,3-d]piridazin-5,8-diona (2,50 g, 15,2 mmol), pentacloruro de fósforo (6,98 g, 33,5 mmol) y oxicluro de fósforo (39,8 ml, 42,7 mmol) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética. Se conectó un tubo de secado encima del condensador. Se calentó la reacción hasta reflujo durante 8 h. Se formó la suspensión de color naranja. Se enfrió la reacción hasta TA. Se eliminó el disolvente de manera azeotrópica (tolueno) a presión reducida para eliminar el POCl₃ en exceso. Se trató el residuo negro resultante con hielo y se basificó lentamente con Na₂CO₃ sólido. Se extrajo la disolución acuosa varias veces con cloroformo, se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando el producto, 5,8-dicloropirazino[2,3-d]piridazina. ¹H-RMN (Bruker, 400 MHz, CDCl₃) ppm: 9,24 (s, 2H).

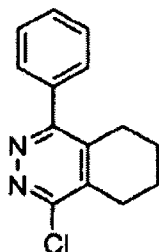
Ejemplo 24Síntesis de 3,6-dicloro-4,5-bis(metoximetil)piridazina

Se preparó el compuesto del título siguiendo la referencia de la bibliografía: Samaritoni, J G, Org. Prep. Proced. Int. 20, 117-121, 1988. A una mezcla ligeramente heterogénea de ácido metoxiacético (3,6 ml, 47 mmol), nitrato de plata (0,57 g, 3,4 mmol), 3,6-dicloropiridazina (2,0 g, 13 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (1,7 ml, 20 mmol) en 30 ml de agua a 70°C se le añadió una disolución de persulfato de amonio (7,7 g, 34 mmol) en 15 ml de agua gota a gota a lo largo de aproximadamente 10 min. Se permitió que agitase la mezcla heterogénea durante 30 min, punto en el que se vertió sobre hielo. Estaba presente un sólido gris gomoso. Se filtró el material acuoso y se basificó el filtrado frío con hidróxido de amonio conc. A pH 10, la disolución se volvió de color amarillo oscuro. Se extrajo el material acuoso tres veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhid., se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el aceite amarillo resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40%/hexanos) dando 3,6-dicloro-4,5-bis(metoximetil)piridazina como un sólido blanco. EM m/z = 237 [M+H]⁺. Calc. para C₈H₁₀Cl₂N₂O₂: 237,1.

Ejemplo 25Síntesis de 1-cloro-4-(4-metilfen-2-il)ftalazina

Se añadieron 1,4-dicloro-ftalazina (1,40 g, 7,03 mmol), ácido 4-metilfen-2-ilborónico (999 mg, 7,03 mmol) y PdCl₂(DPPF) (721 mg, 985 μmol) en un tubo sellado. Se purgó el tubo con argón. Luego se añadieron carbonato de sodio (2,0 M en agua) (7,74 ml, 15,5 mmol) y 1,4-dioxano (35,2 ml, 7,03 mmol). Se selló el tubo, se agitó a ta durante 5 min y se puso en un baño de aceite precalentado a 110°C. Tras 1 h, CL-EM mostró producto y subproducto (doble acoplamiento) y material de partida dicloro-ftalazina. Se enfrió la reacción hasta ta, se filtró a través de un lecho de Celite con ayuda de EtOAc, se concentró y se cargó en una columna. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando hex. para eliminar la mancha superior, luego hex.:EtOAc 80:20 para recoger el producto. Se obtuvo el producto, 1-cloro-4-(4-metilfen-2-il)ftalazina como un sólido amarillo. CL-EM mostró que el producto estaba contaminado con una pequeña cantidad de material de partida dicloro-ftalazina y subproducto de bisacoplamiento. EM m/z = 261 [M+1]⁺. Calc. para C₁₃H₉ClN₂S: 260,12.

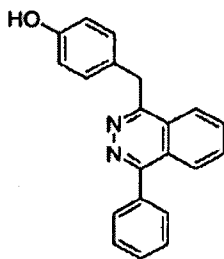
Ejemplo 26



Síntesis de 1-cloro-4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroftalazina

5 Se combinaron dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,270 g, 0,369 mmol), ácido fenilborónico (0,900 g, 7,38 mmol) y 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydroftalazina (2,25 g, 11,1 mmol) en un recipiente sellable de 150 ml bajo argón. Se añadieron 15 ml de dioxano y carbonato de sodio 2,0 M, acuoso (7,38 ml, 14,8 mmol). Se selló el recipiente y se calentó hasta 80°C dando una reacción de color marrón homogénea. Tras 30 min, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental y se diluyó con EtOAc, agua y salmuera. Se separaron las fases, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando un sólido rojo. Esto se llevó a
10 4-cloro-5,6,7,8-tetrahydroftalazina como un sólido blanquecino. EM $m/z = 245 [M+H]^+$. Calc. para $C_{14}H_{13}ClN_2$: 244,7.

Ejemplo 27



Síntesis de 4-((4-fenilftalazin-1-il)metil)fenol

Etapa 1. Preparación de 2-(2-(4-metoxifenil)acetil)-N-metilbenzamida

15 A 0°C, se añadió cloruro de (4-metoxibencil)magnesio (0,25 M en THF) (37 ml, 9,3 mmol) a 2-metilisoindolin-1,3-diona (1,00 g, 6,2 mmol) en THF (3,0 ml) (referencia: Synthetic Comm. 2004, 34(7), 1301-1308). Se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos, luego se extinguió con 10 ml de agua. Se calentó la reacción hasta TA y se concentró proporcionando 2-(2-(4-metoxifenil)acetil)-N-metilbenzamida como un sólido blanco (bruto). Se llevó el material a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM $m/z = 284 [M+1]^+$. Calc. para $C_{17}H_{17}NO_3$: 283,33.

Etapa 2: Preparación de 4-(4-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona

20 A 2-(2-(4-metoxifenil)acetil)-N-metilbenzamida (1,76 g, 6,20 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió hidrazina (3,50 ml, 112 mmol). Se conectó un condensador de agua y se calentó la mezcla hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 días. Tras concentración, se diluyó la reacción con EtOAc y se extrajo con agua. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante lavado del sólido resultante con dietil éter y filtración proporcionando 4-(4-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona como un sólido blanco. EM $m/z = 267 [M+1]^+$. Calc. para $C_{16}H_{14}N_2O_2$: 266,30.

Etapa 3. Preparación de 1-(4-metoxibencil)-4-cloroftalazina

30 A 4-(4-metoxibencil)ftalazin-1(2H)-ona (1,18 g, 4,43 mmol) se le añadió oxiclorigenato de fósforo (4,13 ml, 44,3 mmol). Se conectó un condensador de agua y se calentó la mezcla hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Se concentró la reacción a vacío, se diluyó con cloruro de metileno y hielo-agua, luego se extinguió con bicarbonato de sodio sólido hasta que el pH fue básico y cesó el desprendimiento de gases. Se separaron las fases y se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un lecho de gel de sílice usando EtOAc y se concentraron proporcionando 1-(4-metoxibencil)-4-cloroftalazina como un sólido de color naranja claro. EM $m/z = 285 [M+1]^+$. Calc. para $C_{16}H_{13}ClN_2O$: 284,75.

Etapa 4. Preparación de 1-(4-metoxibencil)-4-fenilftalazina

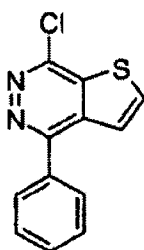
35 A dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,046 g, 0,063 mmol), 1-(4-metoxibencil)-4-cloroftalazina (0,360 g, 1,3 mmol) y ácido fenilborónico (0,39 g, 3,2 mmol) se le añadió dioxano (4,0 ml) y carbonato de sodio

(2,0 M, ac.) (1,9 ml, 3,8 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 100°C en un tubo sellado durante 1 hora. Se diluyó la reacción con EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron, y se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice ISCO (EtOAc al 10-100%/hexanos, columna de 40 g). Se concentraron las fracciones de producto proporcionando 1-(4-metoxibencil)-4-fenilftalazina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 327 [M+1]⁺. Calc. para C₂₂H₁₈N₂O: 326,40.

Etapa 5. Preparación de 4-((4-fenilftalazin-1-il)metil)fenol

A 1-(4-metoxibencil)-4-fenilftalazina (0,240 g, 0,735 mmol) se le añadió ácido acético (1,5 ml) seguido por ácido bromhídrico al 48% (1,50 ml, 27,6 mmol). Se conectó un condensador de agua y se calentó la mezcla hasta reflujo durante 3 horas. Se diluyó la reacción con agua y se neutralizó con NaOH 6 N hasta pH-6. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó proporcionando 4-((4-fenilftalazin-1-il)metil)fenol como un sólido blanquecino. EM m/z = 313 [M+1]⁺. Calc. para C₂₁H₁₆N₂O: 312,37.

Ejemplo 28



15 Síntesis de 7-cloro-4-feniltieno[3,2-d]piridazina

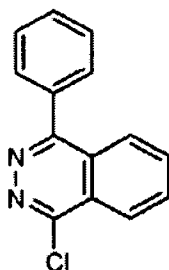
Etapa 1. Preparación de 4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7(6H)-ona

A ácido 3-benzotiofeno-2-carboxílico (1,00 g, 4,31 mmol) y EtOH (15 ml) se le añadió hidrazina (1,35 ml, 43,1 mmol). Se conectó un condensador de agua al matraz de reacción y se calentó la mezcla hasta reflujo bajo nitrógeno durante 3,5 horas. Se enfrió la reacción hasta TA, se filtraron los sólidos resultantes y se lavaron con agua, y se secaron proporcionando 4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7(6H)-ona como un sólido blanco. EM m/z = 229 [M+1]⁺. Calc. para C₁₂H₈N₂OS: 228,27.

Etapa 2. Preparación de 7-cloro-4-feniltieno[3,2-d]piridazina

A 4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7(6H)-ona (0,714 g, 3,13 mmol) se le añadió POCl₃ (2,92 ml, 31,3 mmol). Se conectó un condensador de agua al matraz de reacción y se calentó la mezcla hasta reflujo durante 15,5 horas. Se concentró la reacción y se diluyó con CH₂Cl₂ y hielo-agua. Se basificó la mezcla con bicarbonato de sodio sólido. Se separaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio. Al producto bruto residual tras concentración, se le añadió EtOAc al 50% y se filtró la disolución a través de un lecho de gel de sílice. Se concentraron las fracciones de producto proporcionando 7-cloro-4-feniltieno[3,2-d]piridazina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 247 [M+1]⁺. Calc. para C₁₂H₇N₂S: 246,71.

30 Ejemplo 29

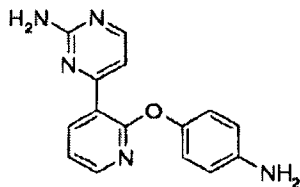


Síntesis de 1-cloro-4-fenilftalazina

Se calentó una mezcla de tricloruro de fosforilo (28,4 ml, 310 mmol) y 4-fenilftalazin-1(2H)-ona (13,8 g, 62,0 mmol) durante la noche con condensador de reflujo y tubo de secado en a un baño a 130°C. Se enfrió la disolución homogénea, de color naranja claro hasta la temperatura ambiental y se dejó en reposo durante varios días. Se vertió la reacción sobre hielo en agitación cuidadosamente. Se llevó la mezcla resultante a pH 8 mediante la adición de NaOH 6 N cuidadosamente con adición de hielo para controlar la temperatura. Se recogió el sólido blanquecino

resultante por filtración, se secó al aire y se secó a vacío dando como un sólido de color amarillo claro, 1-cloro-4-fenilftalazina. EM $m/z = 241 [M+H]^+$. Calc. para $C_{14}H_9ClN_2$: 240,7.

Ejemplo 30

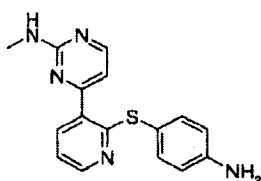


(Ejemplo de referencia)

5 Sintesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina

10 A un tubo resellable se le añadió 4-aminofenol (1,3 g, 12 mmol), carbonato de cesio (7,8 g, 24 mmol) y DMSO (16 ml, 0,75 M). Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 5 minutos, y luego se le añadió 4-(2-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-amina (2,5 g, 12 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 130°C durante la noche. Tras completarse, tal como se consideró mediante CL-EM, se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con agua. Se filtró el precipitado resultante y se lavó el sólido con agua y dietil éter. Luego se llevó el sólido a $CH_2Cl_2:MeOH$ 9:1 y se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice con $CH_2Cl_2:MeOH$ 9:1 como eluyente. Se concentró el disolvente a vacío proporcionando el producto deseado, 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina. EM $m/z = 280 [M+1]^+$. Calc. para $C_{15}H_{13}N_5O$: 279,30.

Ejemplo 31

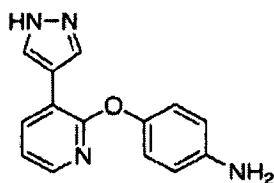


(Ejemplo de referencia)

15 Sintesis de 4-(2-((4-aminofenil)sulfanil)-3-piridinil)-N-metil-2-pirimidinamina

20 A 4-aminotiofenol (1,70 g, 13,6 mmol) y Cs_2CO_3 (8,90 g, 27,2 mmol) se le añadió DMSO (18 ml). Se agitó la mezcla durante 5 minutos a 100°C antes de añadirse 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (3,00 g, 13,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a 130°C, luego se diluyó con agua y se filtró el sólido resultante. Tras lavar el sólido con agua y Et_2O se secó a vacío proporcionando el producto deseado como un sólido de color tostado. EM $m/z = 310 [M+1]^+$. Calc. para $C_{16}H_{15}N_5S$: 309,40.

Ejemplo 32



Síntesis de 4-(3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)benzenamina

Etapas 1. Preparación de 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol

25 En un tubo sellado de 75 ml, se añadieron 4-bromopirazol (1,0 g, 6,8 mmol), piridina (21,0 ml, 258 mmol), cloruro de trifenilmetilo (2,1 g, 7,5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,17 g, 1,4 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con agua, y se filtraron los sólidos que precipitaron, se enjuagaron con agua y se secaron al aire proporcionando 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol como un sólido blanco.

Etapas 2. Preparación de 2-cloro-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)piridina

30 A un recipiente de presión sellado de 48 ml purgado con argón se le añadió 1,4-dioxano (2,6 ml), 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol (1,00 g, 2,60 mmol), fluoruro de potasio (0,492 g, 8,48 mmol), ácido 2-cloropiridin-3-borónico (0,808 g, 5,14 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,176 g, 0,193 mmol) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0,168 g,

0,578 mmol). Se purgó el recipiente con argón y se calentó hasta 100°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla hasta TA, se filtró a través de un lecho de gel de sílice usando EtOAc y se concentró. Se purificó el producto bruto usando cromatografía sobre gel de sílice de fase normal eluyendo con EtOAc al 15-70%/hexanos. Se concentraron las fracciones de producto proporcionando 2-cloro-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)piridina como un sólido blanquecino. EM $m/z = 422 [M+1]^+$. Calc. para $C_{27}H_{20}ClN_3$: 421,92.

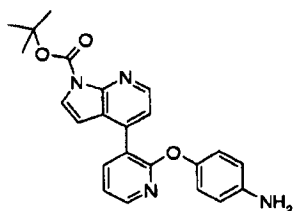
Etapa 3. Preparación de 4-(3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina

En 4 recipientes para microondas separados, se añadieron cantidades iguales de lo siguiente (total/4): 4-aminofenol (0,054 g, 0,498 mmol) disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (4,7 ml), con carbonato de cesio (0,309 g, 0,948 mmol) añadido. Se agitó cada mezcla a 20°C durante 5 minutos, tras lo cual se añadió 2-cloro-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)piridina (0,200 g, 0,474 mmol) y se calentó hasta 200°C en el horno microondas durante 6 minutos. Se combinaron las disoluciones y se extrajeron en EtOAc, se lavaron 1 X H_2O , 1 X NaCl, se secaron con Mg_2SO_4 , se filtraron a través de embudo filtrante con placa porosa, y se concentraron. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 25-70%/hexanos. Se concentraron las fracciones de producto proporcionando 4-(3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina como un aceite marrón. EM $m/z = 495 [M+1]^+$. Calc. para $C_{33}H_{26}N_4O$: 494,59.

Etapa 4. Preparación de 4-(3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina

En un tubo sellado de 25 ml, se añadió 4-(3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina (0,150 g, 0,303 mmol), ácido trifluoroacético (0,23 ml, 3,0 mmol) y metanol (1,0 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 36 horas. Se concentró la mezcla. Se extrajo el residuo en EtOAc, se lavó 1 X $NaHCO_3$ 1 X NaCl, y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Mg_2SO_4 , se filtraron a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentraron proporcionando 4-(3-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-iloxi)bencenammina como un sólido ceroso de color marrón oscuro. EM $m/z = 253 [M+1]^+$. Calc. para $C_{14}H_{12}N_4O$: 252,27.

Ejemplo 33



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa 1. Preparación de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,00 g, 19,7 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,20 g, 9,83 mmol), diclorometano (67,8 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,72 g, 21,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a TA bajo nitrógeno. Tras 18 h, CL-EM mostró sólo producto ($m/z = 527, [M+Na]^+$). Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 , se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto usando una cromatografía en columna ISCO sobre gel de sílice eluyendo con hex.:EtOAc 90:10. Se recogieron las fracciones de producto, se concentraron y se puso el aceite en el horno de vacío durante la noche para eliminar el EtOAc. Se formaron sólidos blancos, 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo lentamente a vacío. EM $m/z = 527 [dimer+Na]^+$. Calc. para $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$: 252,07.

Etapa 2. Preparación de 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)bencenammina

Se añadieron 3-bromo-2-cloropiridina (10,3 g, 53,4 mmol), 4-aminofenol (7,00 g, 64,1 mmol), carbonato de cesio (34,8 g, 107 mmol) y DMSO (53 ml, 53,4 mmol) en un tubo sellado. Se tapó el tubo y se puso en un baño de aceite precalentado a 130°C. Tras 16 h, CL-EM mostró principalmente producto. Mientras se agitaba la mezcla de reacción y se enfriaba en hielo-agua, se añadió agua para inducir que el producto precipitara de la disolución. Se obtuvo un sólido gris, se lavó con agua, se secó a vacío a ta. EM $m/z = 265 [M+1]^+$. Calc. para $C_{11}H_9BrN_2O$: 263,99.

Etapa 3. Preparación de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)bencenammina

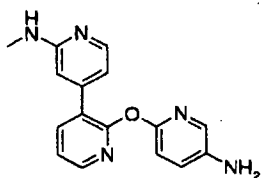
En un tubo sellado, se añadió 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)bencenammina (5,38 g, 20,0 mmol), 1,4-dioxano (101 ml, 20,0 mmol) y acetato de potasio (6,00 g, 61,0 mmol). Se purgó el tubo con argón. Luego se añadieron $PdCl_2(DPPF)$ (0,700 g, 1,00 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13,0 g, 53,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 h a TA hasta que se formó una disolución de color marrón intenso. Luego se puso el tubo de reacción en un baño de aceite precalentado a 85°C. Tras 18 h, CL-EM confirmó que se completó la reacción. Se enfrió la reacción hasta TA y se hizo pasar a través de un lecho de Celite eluyendo

con el EtOAc, para eliminar las impurezas negras. Se concentró el filtrado dando un aceite marrón, que se puso a vacío a lo largo del fin de semana. El aceite se convirtió en el producto sólido 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)bencenammina. EM m/z = 313 [M+1]⁺. Calc. para C₁₇H₂₁BN₂O₃: 312,16.

Etapa 4. Preparación de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 En un tubo sellado purgado con argón, se añadieron 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,77 g, 11,0 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)bencenammina (5,14 g, 16,5 mmol), carbonato de sodio (3,49 g, 32,9 mmol), 1,4-dioxano (32,3 ml), agua (11,7 ml). Se agitó la reacción a ta durante 5 min. Luego se añadieron acetato de paladio (0,246 g, 1,10 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (0,637 g, 2,19 mmol). Se selló el tubo y se calentó hasta 100°C. Tras 1 h 45 min, se monitorizó la reacción y se encontró que era completa. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se hizo pasar a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc. Se secó el filtrado sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de 120 g usando DCM y DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 95:05 para eliminar por lavado las manchas apolares, luego DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 80:20 para recoger el producto con Boc. Se obtuvo un aceite marrón viscoso. Tras dejar el aceite a ta durante varias horas, se formaron pequeñas cantidades de colonias cristalinas. Se enfrió el aceite hasta 0°C y precipitó un sólido de color amarillo claro tras añadir pequeñas cantidades de hexanos y un poco de éter además de rascar la pared del matraz con una espátula. Se filtró el sólido de color amarillo claro, se lavó con hexanos fríos y se secó a vacío. Se obtuvo este sólido, 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo. EM m/z = 403 [M+1]⁺. Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₃: 402,17.

20 Ejemplo 34

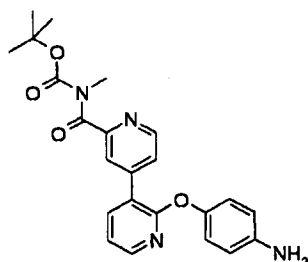


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-(5-aminopiridin-2-iloxi)piridin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina

- 25 En un vial para microondas, se disolvió 5-aminopiridin-2-ol (125 mg, 1,14 mmol) en DMSO (0,910 ml, 0,228 mmol) y se añadió carbonato de cesio (445 mg, 1,37 mmol). Se tapó el vial con un septo y se agitó la reacción a TA durante 25 minutos hasta que se formó una pasta. Luego se añadió 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina (50 mg, 0,23 mmol) y se selló el vial y se calentó hasta 180°C en un microondas de Personal Chemistry durante 15 min. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 60:40 para eliminar por lavado las manchas superiores, luego DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 50:50 para recoger el producto. Se obtuvo el sólido verde, 4-(2-(5-aminopiridin-2-iloxi)piridin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina. EM m/z = 294 [M+1]⁺. Calc. para C₁₆H₁₅N₅O: 293,13.

30 Ejemplo 35



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)picolinoil(metil)carbamato de terc-butilo

Etapa 1. Preparación de 4-cloropicolinoil(metil)carbamato de terc-butilo

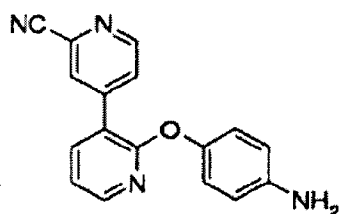
- 35 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento dado a conocer en las siguientes referencias: (a) Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13398. (b) Diaz, D. D.; Finn, M. G. Org. Lett. 2004, 6, 43. (c) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhon, P.; Wang, Q.; Zhang, H. J. Org. Chem. 2004, 69, 3735). Tal como se describe, se enfrió una disolución de 4-cloro-N-metilpicolinamida (1,00 g, 5,86 mmol) en THF (11,7 ml, 5,86 mmol) hasta -78°C. Luego se añadió *n*-BuLi (2,36 ml, 5,86 mmol) en THF gota a gota a -78°C. Se agitó la suspensión espesa de color amarillo resultante a -78°C durante 30 min, luego se calentó hasta 0°C, se agitó a esta temperatura durante 10 min y se enfrió de vuelta a -78°C. Se añadió gota a gota

dicarbonato de di-terc-butilo (2,30 mg, 10,6 mmol) en 5 ml de THF. Se agitó la reacción a -78°C durante 0,5 h y a 0°C durante 20 min, y se calentó hasta TA durante 10 min. Tras 2 días, CL-EM mostró producto:material de partida 1:1. Se extrajo la reacción con EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice eluyendo con hex.:EtOAc 80:20. Se recogió 4-cloropicolinil(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro. EM $m/z = 563$ [dímero+Na] $^+$. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 270,08.

Etapa 2. Preparación de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)picolinil(metil)carbamato de terc-butilo

En un tubo sellado purgado con argón, se añadieron 4-cloropicolinil(metil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,19 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)benzenamina (173 mg, 0,554 mmol), carbonato de sodio (59 mg, 0,55 mmol), acetato de paladio (4,0 mg, 0,018 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (11 mg, 0,037 mmol) seguido por 1,4-dioxano (0,543 ml, 0,185 mmol) y agua (0,196 ml, 0,185 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 5 min, luego se selló el tubo y se puso en un baño de aceite precalentado a 100°C . Tras 2,5 h, se extrajo el producto con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice en una columna ISCO eluyendo con DCM:(DCM:MeOH: NH_4OH 90:10:1) 80:20. Se obtuvo un aceite marrón que era principalmente el producto, 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)picolinil(metil)carbamato de terc-butilo. EM $m/z = 421$ [M+1] $^+$. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$: 420,18.

Ejemplo 36

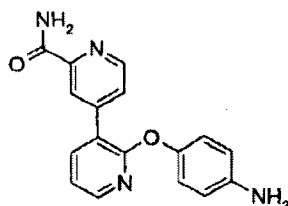


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)picolinonitrilo

En un tubo sellado purgado con argón, se añadieron 4-bromopicolinonitrilo (500 mg, 2,73 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)benzenamina (2,56 g, 8,20 mmol), carbonato de sodio (869 mg, 8,20 mmol), acetato de paladio (61 mg, 273 μmol) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (159 mg, 546 μmol) seguido por 1,4-dioxano (8,04 ml, 2,73 mmol) y agua (2,90 ml, 2,73 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 5 min. Se selló el tubo y se puso en un baño de aceite precalentado a 100°C . Tras 2 h, CL-EM mostró producto a 1,321 min. Se extrajo el producto con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó el compuesto del título mediante cromatografía sobre gel de sílice en una columna ISCO eluyendo con DCM:(DCM:MeOH: NH_4OH 90:10:1) 80:20, obteniéndose un sólido blanquecino. EM $m/z = 289$ [M+1] $^+$. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: 288,10.

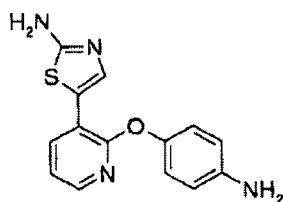
Ejemplo 37



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)picolinamida. Se preparó el compuesto del título según la referencia: Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogdi, L. *Synthesis* 1989, 949. Tal como se describe, se enfrió una disolución de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)picolinonitrilo (764 mg, 2,65 mmol) en DMSO (0,883 ml, 2,65 mmol) hasta 0°C . Se añadieron 2,7 ml de peróxido de hidrógeno al 30% en agua seguido por carbonato de potasio (37 mg, 0,27 mmol). La disolución se convirtió en una suspensión blanca lechosa, espesa. Se calentó la mezcla hasta ta. Tras 10 min, se añadieron 1 ml de H_2O_2 y 20 mg de K_2CO_3 . Tras 20 min, CL-EM mostró que se completó la reacción. Se retiró por filtración el sólido blanco y se lavó con agua. Se secó el producto a vacío, proporcionando 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)picolinamida. EM $m/z = 307$ [M+1] $^+$. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 306,11.

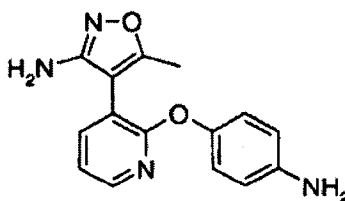
Ejemplo 38



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 5-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)tiazol-2-amina

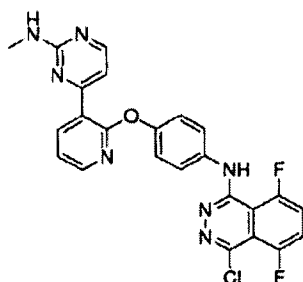
En un tubo sellado de 20 ml, se añadió dioxano (1,0 ml), disolvente purgado con nitrógeno durante 5 minutos y se selló el tubo. Se le añadió 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)benzenamina (0,144 g, 0,462 mmol), bromhidrato de 5-bromotiazol-2-amina (0,100 g, 0,385 mmol), carbonato de sodio acuoso 2,0 M (0,385 ml) y se purgó el tubo en el matraz con nitrógeno, y se selló se nuevo. Se le añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,026 g, 0,029 mmol), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0,025 g, 0,087 mmol) y se purgó el tubo con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 100°C mientras se agitaba durante 5 horas. Se enfrió la mezcla hasta TA, se hizo pasar a través de un lecho de sílice, lavando con (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) 90:10:1. Se concentró el eluyente y se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH (90:10) al 0-100%/CH₂Cl₂. Se concentraron las fracciones de producto proporcionando 5-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)tiazol-2-amina como un sólido de color tostado. EM m/z = 285 [M+1]⁺. Calc. para C₁₄H₁₂N₄OS: 284,34.

Ejemplo 39

15 Síntesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-amina

En un tubo sellado de 20 ml, se añadió dioxano (1,0 ml), que se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se selló el tubo. A esto se le añadió 3-amino-4-bromo-5-metilisoxazol (0,100 g, 0,565 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)benzenamina (0,265 g, 0,847 mmol), carbonato de sodio acuoso 2,0 M (0,565 ml, 1,13 mmol) y se purgó el tubo con nitrógeno y se selló. A la mezcla se añadió tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0,037 g, 0,13 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,039 g, 0,042 mmol) y se purgó el tubo con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 100°C con agitación durante 5 horas. Se enfrió la mezcla hasta TA, se hizo pasar a través de un lecho de sílice, que se lavó con CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (90:10:1) al 100%/CH₂Cl₂. Se concentró el eluyente y se purificó en un sistema de cromatografía de fase inversa de Gilson. Se extrajeron las fracciones de producto en CH₂Cl₂, se lavó 1X NaHCO₃ saturado, 1X H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentró proporcionando 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-amina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 283 [M+1]⁺. Calc. para C₁₅H₁₄N₄O₂: 282,30.

Se prepararon los siguientes productos intermedios y compuestos usando los productos intermedios preparados mediante los métodos descritos en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 40

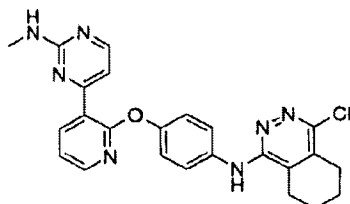
(Ejemplo de referencia)

30 Síntesis de 4-cloro-5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

A 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (0,100 g, 0,34 mmol) y 1,4-dicloro-5,8-difluorofthalazina

5 (0,096 g, 0,41 mmol) se le añadió tBuOH (1,0 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 100°C en un tubo sellado durante 45 min. Se diluyó la reacción con dietil éter y se filtraron los sólidos resultantes y se trituraron con EtOAc. Se secaron los sólidos proporcionando 4-cloro-5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color gris oscuro. EM m/z = 492 [M+H]⁺. Calc. para C₂₄H₁₆ClF₂N₇O: 491,89.

Ejemplo 41

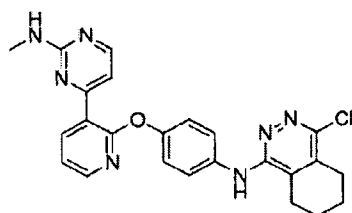


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-amina

10 Se calentó una suspensión espesa de 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydroftalazina (1,66 g, 8,18 mmol) y 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (2,00 g, 6,82 mmol) en 14 ml de 2-BuOH en un recipiente de presión sellado hasta 110°C. La reacción se convirtió en una masa espesa que eventualmente se convirtió en una suspensión en agitación a lo largo de aproximadamente 30 min. Tras 4 h, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental y se repartió el material entre NaOH 2 N y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa una vez con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhid., se filtraron y se concentraron proporcionando un sólido marrón. Se disolvió este sólido en MeOH/MC y se adsorbió sobre 10 g de gel de sílice, se secó y se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 0-100%/DCM) dando 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-amina como un sólido blanquecino. EM m/z = 460 [M+H]⁺. Calc. para C₂₄H₂₂ClN₇O: 459,9.

Ejemplo 41-A

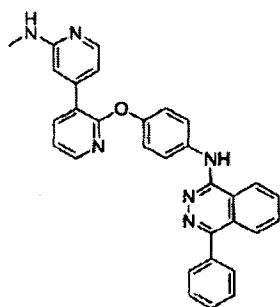


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-amina

20 Se cargó un tubo de reacción resellable con 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydroftalazina (0,050 g, 0,246 mmol), 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (0,072 g, 0,246 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,011 g, 0,012 mmol), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,020 g, 0,049 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,033 g, 0,345 mmol). Se purgó el vial con nitrógeno durante varios minutos, seguido por la adición de 0,50 ml de tolueno. Se tapó el vial y se calentó hasta 150°C durante 16 h. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción y se filtró a través de una capa de Celite, enjuagando con diclorometano. Se concentró el filtrado, y se purificó el material bruto mediante cromatografía de fase inversa, de Gilson, acetonitrilo al 5-95%/H₂O/el 0,1% de TFA a lo largo de 14 min. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se llevaron a pH básico mediante la adición de Na₂CO₃ 2 M y se extrajo con diclorometano. Se secó la parte orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró dando 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-amina como un sólido de color marrón claro. EM m/z = 460 [M+H]⁺. Calc. para C₂₄H₂₂ClN₇O: 459,93.

Método de ejemplo A1

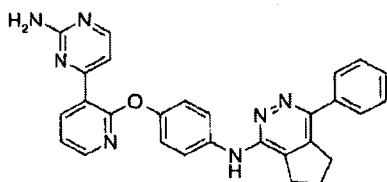


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(4-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

5 A 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina (0,070 g, 0,24 mmol) y 1-cloro-4-fenilftalazina (0,048 g, 0,20 mmol) se le añadió tBuOH (1,0 ml). Se calentó la mezcla resultante a 100°C en un tubo sellado durante 16 horas. Se diluyó la reacción con dietil éter y carbonato de sodio saturado y se agitó de manera vigorosa. Se filtraron los sólidos resultantes y se lavaron con agua, dietil éter y se secaron al aire proporcionando N-(4-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido blanquecino. EM m/z = 497 [M+H]⁺. Calc. para C₃₁H₂₄N₆O: 496,58.

Método de ejemplo A2



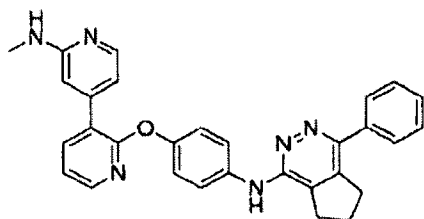
(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina

10 Se calentó una suspensión espesa de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina (0,15 g, 0,54 mmol), 1-cloro-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina (0,113 g, 0,49 mmol), ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,11 ml, 1,5 mmol) en 2 ml de 2-BuOH en un tubo sellado hasta 110°C. La reacción se convirtió en una mezcla espesa de color naranja. Tras 2-3 h, se enfrió la reacción, y se repartió entre EtOAc y NaOH 2 N. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhid., se filtró y se concentró. Se adsorbió el sólido sobre gel de sílice a partir de MeOH/DCM y se secó, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 90/10 al 0-80% en DCM dando 80 mg de material impuro. Éste se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa, (ACN/H₂O + el 0,1% de TFA) dando N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina como un sólido blanco. EM m/z = 474 [M+H]⁺. Calc. para C₂₈H₂₃N₇O: 473,5.

15

Método de ejemplo A3

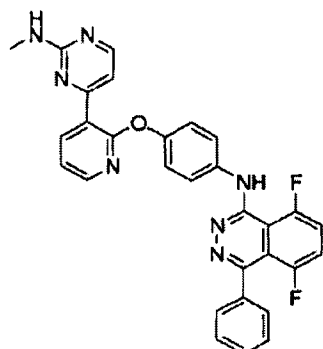


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(4-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina

20 Se cargó un tubo de reacción resellable con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,012 g, 0,013 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,021 g, 0,051 mmol), 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina (0,075 g, 0,257 mmol), 1-cloro-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina (0,059 g, 0,257 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,035 g, 0,359 mmol). Se purgó esta mezcla con nitrógeno durante varios minutos, seguido por la adición de 0,780 ml de tolueno. Se tapó el vial y se calentó a 100°C durante 1,5 h. Tras enfriamiento, se añadió acetato de etilo y se formó un precipitado. Tras filtración y lavado con EtOAc, se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice ISCO (DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1, columna de 12 g), proporcionando N-(4-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina como un sólido de color tostado. EM m/z = 487 [M+H]⁺. Calc. para C₃₀H₂₆N₆O: 486,57.

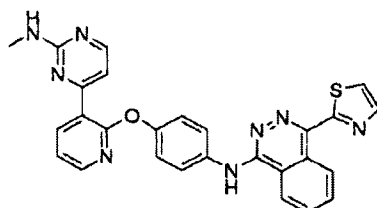
25

Método de ejemplo B1

(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

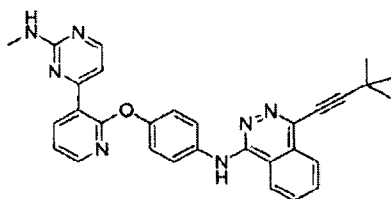
5 A ácido fenilborónico (0,030 g, 0,24 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,0060 g, 0,0081 mmol) y 4-cloro-5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (0,080 g, 0,16 mmol) se le añadió dioxano (0,35 ml) y carbonato de sodio (2,0 M, acuoso) (0,16 ml, 0,33 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 85°C en un tubo sellado durante 60 minutos. Se diluyó la reacción con EtOAc y agua, y se separaron las fases y se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice ISCO (EtOAc al 20-100%/hexanos; columna de 10 40 g). Se concentraron las fracciones de producto proporcionando 5,8-difluoro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido blanquecino. EM m/z = 534 [M+H]⁺. Calc. para C₃₀H₂₁F₂N₇O: 533,54.

Método de ejemplo B2

(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(tiazol-2-il)ftalazin-1-amina

15 Se cargó un tubo de presión resellable, purgado con argón, con 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (150 mg, 0,329 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (38 mg, 0,033 mmol) y 2-(tributilestannil)tiazol (0,207 ml, 0,658 mmol). Se purgó esta mezcla con argón durante 10 minutos, seguido por la adición de tolueno (1,6 ml, 0,2 M). Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta 110°C durante la noche. Al día siguiente CL/EM muestra que la reacción era completa. Se detuvo la reacción, se enfrió hasta TA y se concentró a 20 presión reducida para dar un residuo marrón. Se purificó este residuo mediante cromatografía de fase inversa de Gilson (CH₃CN a del 10% al 90%/H₂O/el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se basificaron mediante la adición de NaHCO₃ ac. y se extrajeron con acetato de etilo. Se secó la parte orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(tiazol-2-il)ftalazin-1-amina pura como un sólido amarillo. EM m/z = 505 [M+H]⁺. Calc. para C₂₇H₂₀N₈OS: 504,57.

Método de ejemplo B3

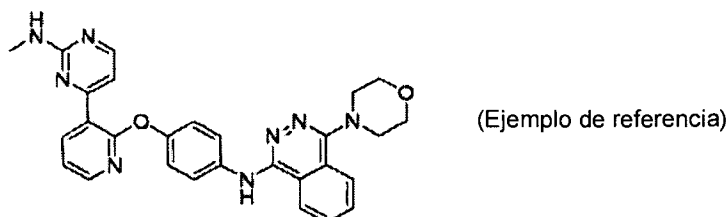
(Ejemplo de referencia)

25 Síntesis de 4-(3,3-dimetilbut-1-inil)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un tubo de presión resellable, purgado con argón, con 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (150 mg, 0,329 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 mg, 0,020 mmol), yoduro

de cobre (I) (3,8 mg, 0,020 mmol) y 3,3-dimetil-1-butino (0,101 ml, 0,823 mmol). Se purgó esta mezcla con argón durante 10 minutos, seguido por la adición de acetonitrilo (3,3 ml, 0,1 M). Se selló el tubo de presión y se calentó la mezcla en su interior hasta 90°C durante 16 h. Al día siguiente, se detuvo la reacción, se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se filtró sobre una capa de Celite. Se concentró el filtrado proporcionando un residuo marrón, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa de Gilson (CH₃CN a del 10% al 90%/H₂O/el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se basificaron mediante la adición de NaHCO₃ ac. y se extrajeron con acetato de etilo. Se secó la parte orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando 4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina pura como un sólido amarillo. EM m/z = 502 [M+H]⁺. Calc. para C₃₀H₂₇N₇O: 501,58.

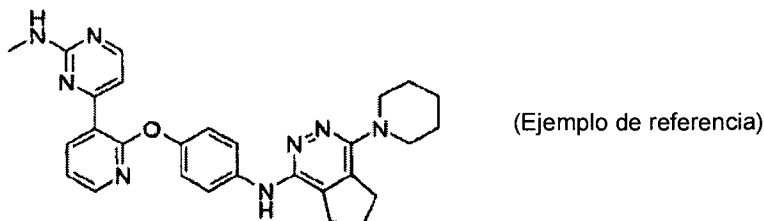
10 Método de ejemplo B4



Síntesis de N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-morfolinoftalazin-1-amina

15 A un tubo resellable se le añadió 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (120 mg, 0,263 mmol) y DMSO (0,526 ml, 0,5 M). A esta disolución se le añadió morfolina (0,689 ml, 7,89 mmol) y TEA (0,037 ml, 0,26 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 48 h. Se enfrió la reacción y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo bruto en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna Biotage sobre gel de sílice (MeOH al 1%-5%/diclorometano); lo que proporcionó N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-morfolinoftalazin-1-amina pura como un sólido amarillo. EM m/z = 507 [M+H]⁺. Calc. para C₂₈H₂₆N₈O₂: 506,56.

Método de ejemplo B5

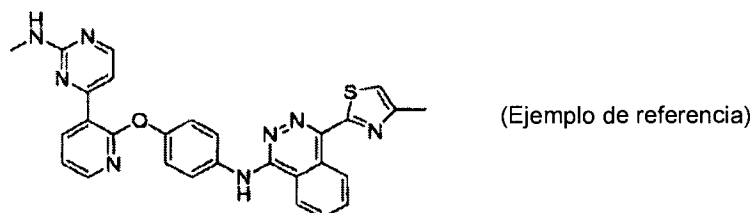


20 Síntesis de N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina

25 A una mezcla de 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina (0,200 g, 0,449 mmol) y piperidina (0,310 ml, 3,14 mmol) en 2 ml de 2-butanol se le añadió TFA (0,173 ml, 2,24 mmol). La reacción se volvió ligeramente homogénea y luego sólida. Se calentó el sólido hasta 125°C durante 24 h, mostrando una pequeña cantidad de conversión. Se calentó la reacción hasta 135°C durante 3 días. Se permitió que se enfriase la reacción homogénea, marrón, y se diluyó con NaOH 2 N, agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se adsorbió el sólido resultante sobre 2 g de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (DCM/MeOH 90/10 al 0-100% en DCM) dando N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(piperidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina como un sólido blanquecino. EM m/z = 495 [M+H]⁺. Calc. para C₂₈H₃₀N₈O: 494,6.

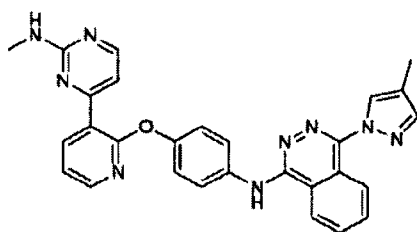
30

Método de ejemplo B6



Síntesis de N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-amina

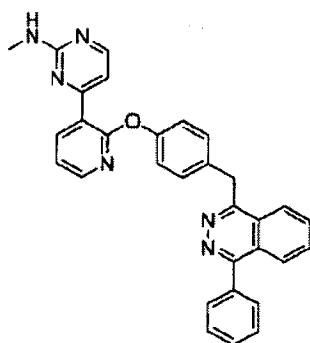
Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml seco bajo nitrógeno con nBuLi 2,5 M en hexanos (0,420 ml, 1,06 mmol); que se diluyó con THF (1 ml). Esto se enfrió hasta -78°C y se añadió lentamente 4-metiltiazol (100 mg, 1,01 mmol) disuelto en 2 ml de THF mediante una jeringa. Esto se agitó a -78°C durante 2 horas, se calentó lentamente hasta -10°C y se agitó a esta temperatura durante 0,5 horas. Se enfrió la reacción de vuelta a -78°C y se añadió cloruro de zinc (II) 0,5 M en THF (3,03 ml, 1,51 mmol) mediante una jeringa. Se agitó la reacción a -78°C durante 0,5 horas luego a temperatura ambiente durante 1 hora. En ese momento, se le añadió 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (115 mg, 0,250 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol) y se agitó la reacción bajo nitrógeno a 65°C durante 48 horas. Se detuvo la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con disolución ac. de EDTA/NaHCO₃. Esto se extrajo con acetato de etilo. Se secó la parte orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un residuo de color marrón claro. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa de Gilson (CH₃CN a del 10% al 90%/H₂O/el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se basificaron mediante la adición de NaHCO₃ ac. y se extrajeron con acetato de etilo. Se secó la parte orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-amina pura como un sólido amarillo. EM m/z = 519 [M+H]⁺. Calc. para C₂₈H₂₂N₈OS: 518,59.

Método de ejemplo B7

(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un frasco de presión resellable seco, bajo nitrógeno, con 4-metilpirazol (0,086 ml, 1,05 mmol). A esto se le añadió THF (1,3 ml, 0,2 M) y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadió lentamente hidruro de sodio al 60% en peso en aceite mineral (44,0 mg, 1,10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos y se añadió lentamente 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (120 mg, 0,260 mmol). Se mantuvo la reacción a 0°C durante 10 minutos, luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se puso en un baño de aceite. Se calentó la reacción hasta 65°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando un residuo naranja, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa de Gilson (CH₃CN a del 10% al 90%/H₂O/el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se basificaron mediante la adición de NaHCO₃ ac. y se extrajeron con acetato de etilo. Se secó la parte orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando 4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina pura como un sólido amarillo. EM m/z = 502 [M+H]⁺. Calc. para C₂₈H₂₃N₉O: 501,54.

Método de ejemplo C

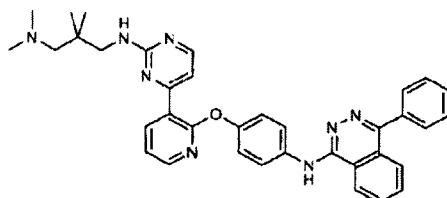
(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-metil-4-(2-(4-((4-fenilftalazin-1-il)metil)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina

A una mezcla de 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (0,0500 g, 0,23 mmol), 4-((4-fenilftalazin-1-il)metil)fenol (0,071 g, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (0,15 g, 0,45 mmol) se le añadió DMSO (0,5 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 130°C en un tubo sellado durante 15 horas, luego se diluyó con EtOAc y se extrajo con

5 bicarbonato de sodio saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el concentrado bruto mediante HPLC de fase inversa de Gilson (el 0,1% de TFA en ACN/agua; el 15-95% de ACN; 40 ml/min). Se diluyó el producto con DCM y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se liofilizó el concentrado obteniéndose N-metil-4-(2-(4-((4-fenilftalazin-1-il)metil)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 497 [M+H]⁺. Calc. para C₃₁H₂₄N₆O: 496,58.

Método de ejemplo D



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(4-(3-(2-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Etapa 1. Preparación de 4-(3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)bencenamina

10 Se cargó un frasco de presión resellable con 4-(2-cloropiridin-3-il)-2-(metiltio)pirimidina (6,00 g, 25,2 mmol), 4-aminofenol (2,89 g, 26,5 mmol) y carbonato de cesio (16,4 g, 50,5 mmol). Se suspendieron estos reactivos en DMSO (50,5 ml, 0,50 M). Se selló el recipiente y se calentó hasta 130°C durante 48 h. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se recogió la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un residuo de color marrón claro, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, acetato de etilo a del 10% al 50%/hexanos) proporcionando material limpio como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 311 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₁₄N₄OS: 310,37.

Etapa 2. Preparación de N-(4-(3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

20 Se cargó un frasco de presión resellable con 4-(3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)bencenamina (1,78 g, 5,74 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (1,38 g, 5,74 mmol) y se suspendieron en butan-2-ol (28,7 ml, 0,20 M) bajo nitrógeno. Se selló el recipiente y se calentó hasta 100°C durante 6 h. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta TA, tras lo cual se formó un precipitado. Se filtró el precipitado y se lavó con diclorometano, se recogió y se secó a alto vacío proporcionando la sal de HCl de N-(4-(3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 515 [M+H]⁺. Calc. para C₃₀H₂₂N₆OS: 514,60.

Etapa 3. Preparación de N-(4-(3-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml seco con clorhidrato de N-(4-(3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (1,25 g, 2,27 mmol) y se sonicó en metanol (20,6 ml, 0,11 M) durante 20 minutos. A esto se le añadió Oxone (4,18 g, 6,81 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 2 días. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se basificó con NaHCO₃ ac. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío proporcionando N-(4-(3-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 547 [M+H]⁺. Calc. para C₃₀H₂₂N₆O₃S: 546,60.

Etapa 4. Preparación de N-(4-(3-(2-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

35 Se cargó un vial de presión resellable con N-(4-(3-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (100 mg, 0,180 mmol) y N1,N1,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina (0,12 ml, 0,73 mmol) y DMSO (1,2 ml, 0,15 M). Se selló el recipiente de reacción y se agitó la mezcla a 70°C durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta TA y se diluyó con 3 ml de DMSO. Se purificó la disolución mediante cromatografía de fase inversa de Gilson (CH₃CN a del 10% al 90%/H₂O/el 0-1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se basificaron mediante la adición de NaHCO₃ ac. y se extrajeron con acetato de etilo. Se secó la parte orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando N-(4-(3-(2-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina pura como un sólido amarillo. EM m/z = 597 [M+H]⁺. Calc. para C₃₆H₃₆N₈O: 596,72.

Se prepararon los siguientes compuestos (ejemplos 42-240) en la tabla I, tal como se indica en la tabla I, mediante uno de los métodos ejemplificados A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, C o D descritos anteriormente. Los datos de EM representan la masa (M+H⁺) hallada para ese ejemplo.

Los siguientes ejemplos n.^{os} 42 a 84, 86 a 237, 239 y 240 son ejemplos de referencia.

TABLA 1

N.º de ej.	Nombre	Fórmula	Datos de EM	Método
42	N-metil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O	512	A1
43	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-piridinil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₈ O	499	A1
44	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(2-piridinil)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₁₉ N ₉ O	486	A1
45	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ N ₅ O	468	A1
46	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-isoquinolinamina	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ O	435	A1
47	N-(3-metil-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-2-quinolinamina	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ O	435	A1
48	4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₅ N ₉ O	516	A1
49	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ OS	504	A1
50	4-fenil-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₀ N ₆ O	469	A1
51	N-(4-((3-(5-fluoro-2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₇ FN ₈ O	523	A1
52	2-((4-((4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₁ H ₂₃ FN ₆ O	515	A1
53	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₁ FN ₆ O	525	A1
54	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₀ FN ₇ O	526	A1
55	N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₁₉ N ₇ OS	514	A1
56	4-fenil-N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₁ N ₇ O	508	A1
57	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ N ₇ OS	528	A1
58	4-(1-piperidinil)-N-(4-((3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ N ₈ O	515	A1
59	N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-feniltieno[3,2-d]piridazin-7-amina	C ₂₇ H ₁₉ N ₇ OS	490	A1
60	2-((5-((4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinil)amino)-2-piridinil)oxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	A1
61	4-fenil-N-(4-((3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₂ N ₆ O	527	A1
62	N-(ciclopropilmetil)-2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₄ H ₂₈ N ₆ O	557	A1
63	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ N ₆ OS	527	A1
64	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₁ ClN ₆ O	541	A1
65	N-metil-2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-carboxamida	C ₃₂ H ₂₄ N ₆ O ₂	525	A1
66	4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)picolinamida	C ₃₁ H ₂₂ N ₆ O ₂	511	A1
67	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₆ N ₈ O	491	A1
68	N-(6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₇ N ₉ O	506	A1
69	N-metil-2-((4-((4-(1-piperidinil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₀ H ₂₉ N ₇ O	504	A1
70	N-metil-2-((4-((4-(4-metilfenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₂ H ₂₆ N ₆ O	511	A1

71	N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₇ FN ₆ O	523	A1
72	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinamina	C ₂₆ H ₁₉ FN ₆ O	503	A1
73	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₆ H ₁₈ N ₆ OS	491	A1
74	2-((2-fluoro-4-((4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₁ H ₂₂ F ₂ N ₆ O	533	A1
75	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₄ N ₆ O	513	A1
76	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₀ FN ₇ O	502	A1
77	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₁ FN ₆ O	517	A1
78	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₁₉ F ₂ N ₇ O	520	A1
79	N-(4-((5-cloro-3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ ClFN ₇ O	550	A1
80	N-(4-((3-(4-(metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₀ N ₆ OS	505	A1
81	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ O	485	A1
82	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₁ N ₇ O	484	A1
83	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₁₉ FN ₆ O	487	A1
84	4-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₁₉ ClN ₆ O	503	A1
85	N-(4-((3-(3-amino-5-metil-4-isoxazolil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₆ O ₂	487	A1
86	N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iltio)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	C ₃₀ H ₂₃ N ₇ S	514	A1
87	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₇ N ₇ O	526	A1
88	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₈ N ₈ O	505	A1
89	4-cloro-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₇ O	456	A1
90	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₁₉ N ₇ OS	490	A1
91	N-metil-2-((4-((4-(3-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₂ N ₆ OS	503	A1
92	N-(6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(3-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₀ N ₆ OS	505	A1
93	N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₁₈ N ₆ OS	475	A1
94	N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	A1
95	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ OS	504	A1
96	N-(4-((3-(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-fluorofenil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₁₉ FN ₆ O	503	A1
97	N-(4-((3-(4-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ O	485	A1
98	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₀ N ₈ OS	505	A1
99	N-(4-(3-(2-aminopiridin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	C ₃₀ H ₂₂ N ₆ O	483	A1
100	2-((4-((4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₂ N ₆ OS	503	A1

101	2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₂ N ₆ OS	503	A1
102	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-fenil-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₁ N ₇ O	448	A2
103	5-metil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-fenil-3-piridazinamina	C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O	462	A2
104	N-metil-2-((4-((4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₁ H ₂₈ N ₆ O	501	A2
105	N-(6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₆ N ₈ O	503	A2
106	6-etil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-fenil-3-piridazinamina	C ₂₈ H ₂₅ N ₇ O	476	A2
107	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-fenil-4,5-diazatriciclo[6.2.2.0~2,7~]dodeca-2,4,6-trien-3-amina	C ₃₂ H ₂₉ N ₇ O	528	A2
108	N-(6-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₈ H ₂₄ N ₈ O	489	A2
109	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-(1-piperidinil)-3-piridazinamina	C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O	455	A2
110	6-(1-azepanil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₈ N ₈ O	469	A2
111	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₅ N ₇ O	488	A2
112	N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ FN ₇ O	520	A2
113	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₄ N ₈ O	489	A2
114	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₄ FN ₇ O	506	A2
115	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₇ H ₂₂ N ₈ O	475	A2
116	2-((4-((4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₄ N ₆ O	473	A2
117	2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ OS	493	A2
118	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5-metil-6-fenil-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₁ N ₇ O	448	A2
119	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-metil-6-fenil-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₁ N ₇ O	448	A2
120	N-metil-2-((5-((4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-il)amino)-2-piridinil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₅ N ₇ O	488	A3
121	N-metil-4-(2-((4-(2-piridinilamino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinamina	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O	371	A3
122	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₈ H ₂₅ N ₇ OS	508	A3
123	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₇ N ₇ O	502	B1
124	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4,5-bis((metiloxi)metil)-6-fenil-3-piridazinamina	C ₃₀ H ₂₉ N ₇ O ₃	536	B1
125	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₁ N ₅ OS	488	B1

126	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₁ N ₅ OS	488	B1
127	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-(5-cloro-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ OS	508	B1
128	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₄ N ₆ O	497	B1
129	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₃ FN ₆ O	515	B1
130	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-tienil)-1-isoquinolinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₆ OS	503	B1
131	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-tienil)-1-isoquinolinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₆ OS	503	B1
132	4-(2-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₃ FN ₆ O	515	B1
133	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-isoquinolinamina	C ₃₃ H ₂₈ N ₆ O	525	B1
134	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ OS	518	B1
135	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ OS	518	B1
136	4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ ClFN ₇ O	550	B1
137	4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₅ ClFN ₇ O	554	B1
138	4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₁ F ₆ N ₇ O	634	B1
139	4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₅ F ₆ N ₇ O	638	B1
140	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ F ₃ N ₇ O	566	B1
141	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₆ F ₃ N ₇ O	570	B1
142	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ F ₃ N ₇ O	566	B1
143	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₆ F ₃ N ₇ O	570	B1
144	4-ciclopropil-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-isoquinolinamina	C ₂₈ H ₂₄ N ₆ O	461	B1
145	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₃ ClN ₆ O	531	B1
146	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-piridinil)-1-isoquinolinamina	C ₃₀ H ₂₃ N ₇ O	498	B1
147	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4,5-dimetil-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridazinamina	C ₂₆ H ₂₃ N ₇ OS	482	B1
148	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4,5-dimetil-6-fenil-3-piridazinamina	C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O	462	B1
149	N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-isoquinolinamina	C ₃₁ H ₂₃ FN ₆ O	515	B1
150	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-isoquinolinamina	C ₃₀ H ₂₂ N ₆ O	483	B1
151	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ OS	489	B1

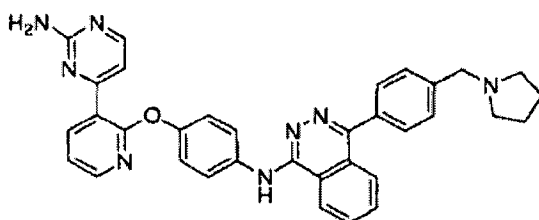
152	4-(5-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ OS	489	B1
153	4-(4-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ OS	489	B1
154	4-(5-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ OS	489	B1
155	5-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-amina	C ₂₉ H ₂₁ ClN ₈ O	533	B1
156	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-(4-fluorofenil)-4,5-dimetil-3-piridazinamina	C ₂₇ H ₂₂ FN ₇ O	480	B1
157	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-(2-metilfenil)-3-piridazinamina	C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O	462	B1
158	N-metil-2-((5-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)-2-piridinil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ OS	518	B1
159	2-((5-((4-(3-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)-2-piridinil)oxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₀ H ₂₂ ClN ₇ O	532	B1
160	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-8-(4-metil-2-tienil)pirazino[2,3-d]piridazin-5-amina	C ₂₇ H ₂₁ N ₉ OS	520	B1
161	N-metil-2-((5-((4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)-2-piridinil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ OS	518	B1
162	4-(5-metil-2-tienil)-N-(4-((3-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ N ₆ OS	527	B1
163	2-((5-((4-(5-cloro-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)-2-piridinil)oxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ OS	538	B1
164	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6,7-difluoro-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₁₉ F ₂ N ₇ OS	540	B1
165	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	B1
166	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₃ N ₇ O	498	B1
167	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ OS	504	B1
168	4-(2-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	B1
169	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₂ F ₃ N ₇ O	566	B1
170	4-(2-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ ClN ₇ O	532	B1
171	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-piridinil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₈ O	499	B1
172	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-piridinil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₂ N ₈ O	499	B1
173	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-(metiloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O ₂	532	B1
174	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-(metiloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O ₂	532	B1
175	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O	516	B1
176	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O	516	B1
177	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₅ N ₇ OS	508	B1

178	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₃₁ N ₇ O	530	B1
179	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(3-metilfenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O	512	B1
180	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(4-metilfenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O	512	B1
181	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(3-fluoro-4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₆ FN ₇ O	544	B1
182	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₉ H ₂₅ N ₇ O	488	B1
183	4-(3,5-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₇ N ₇ O	526	B1
184	4-(3,5-dimetilfenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₃₁ N ₇ O	530	B1
185	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(5-metil-2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₇ N ₇ OS	522	B1
186	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(2-(metiloksi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O ₂	532	B1
187	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₅ N ₇ OS	508	B1
188	3-(4-((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinil)benzonitrilo	C ₃₁ H ₂₆ N ₈ O	527	B1
189	4-(4-((4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinil)benzonitrilo	C ₃₁ H ₂₆ N ₈ O	527	B1
190	4-(4-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ FN ₇ O	520	B1
191	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(2-metilfenil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₅ N ₇ O	512	B1
192	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(2-metiloksi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₂₉ N ₇ O	516	B1
193	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ ClN ₇ O	536	B1
194	4-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₆ ClN ₇ O	536	B1
195	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ ClN ₇ O	532	B1
196	4-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ ClN ₇ O	532	B1
197	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₇ N ₇ OS	522	B1
198	4-(4-fluoro-1-piperidinil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₇ FN ₈ O	523	B1
199	4-(3-fluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	B1
200	4-(3,4-difluorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ F ₂ N ₇ O	534	B1
201	4-(3,4-diclorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oksi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₇ O	566	B1
202	2-((4-((4-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oksi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₁ H ₂₃ ClN ₆ O	531	B1

203	2-((4-((4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₁ H ₂₂ ClFN ₆ O	549	B1
204	4-(3-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₇ O	522	B1
205	2-((4-((4-(3-clorofenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-N-metil-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₁ H ₂₃ ClN ₆ O	531	B1
206	4-(3,4-diclorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₇ O	570	B1
207	N-metil-2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₀ H ₂₄ N ₆ OS	517	B1
208	N-metil-2-((4-((4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₀ H ₂₄ N ₆ OS	517	B1
209	4-(5-cloro-2-tienil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ OS	538	B1
210	4-(5-cloro-2-tienil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₇ OS	542	B1
211	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-piridinil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₀ N ₈ O	485	B1
212	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₁₉ N ₇ OS	490	B1
213	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(5-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ OS	504	B1
214	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₀ N ₈ OS	505	B1
215	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	C ₃₆ H ₃₇ N ₉ OS	644	B1
216	4-(1-benzotien-3-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₃ N ₇ OS	554	B1
217	4-(1-benzotien-2-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₃ N ₇ OS	554	B1
218	4-(1H-indol-5-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₄ N ₈ O	537	B1
219	4-(1-benzotien-3-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₇ N ₇ OS	558	B1
220	4-(1-benzotien-2-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₃₂ H ₂₇ N ₇ OS	558	B1
221	4-(4-clorofenil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazin-1-amina	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₇ O	522	B1
222	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₆ N ₈ O	503	B2
223	4-(ciclopropiletinil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₃ N ₇ O	486	B3
224	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₂₉ N ₉ O	520	B4
225	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1-pirrolidinil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₆ N ₈ O	491	B4
226	4-(1-azepanil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₃₀ N ₈ O	519	B4
227	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-metil-1-piperidinil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₃₀ N ₈ O	519	B4

228	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₇ N ₉ O	506	B4
229	4-(4-etil-1-piperazinil)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₃₀ H ₃₁ N ₉ O	534	B4
230	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	C ₃₁ H ₃₃ N ₉ O	548	B4
231	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	C ₂₉ H ₃₂ N ₈ O	509	B5
232	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₂ N ₈ OS	519	B6
233	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₀ N ₈ OS	505	B6
234	4-(1H-imidazol-1-il)-N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₁ N ₉ O	488	B7
235	N-(4-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1H-pirazol-1-il)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₁ N ₉ O	488	B7
236	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-1-ftalazinamina	C ₂₇ H ₂₁ N ₉ O	488	B7
237	N-metil-2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)metil)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	C ₃₂ H ₂₅ N ₅ O	496	C
238	N-(4-((3-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	C ₂₈ H ₂₁ N ₇ O	472	C
239	N-(4-(3-(2-(2-(dimetilamino)etilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	C ₃₃ H ₃₀ N ₈ O	555	D
240	N-(4-(3-(2-(3-(dietilamino)propilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina	C ₃₆ H ₃₆ N ₈ O	597	D

Método de ejemplo E

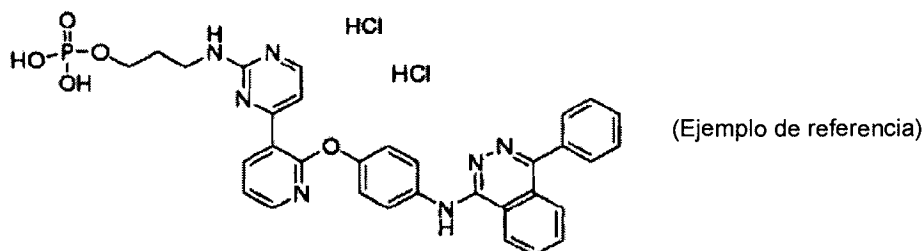


(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)ftalazin-1-amina

Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo nitrógeno con 4-(4-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)ftalazin-1-il)benzaldehído (90 mg, 0,18 mmol), pirrolidina (125 mg, 1,8 mmol) y MeOH (3,5 ml, 0,05 M). Se añadió HOAc (0,02 ml, 0,36 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (186 mg, 0,90 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante la noche, luego se enfrió hasta 0°C y se basificó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo el producto en DCM. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron dando un residuo marrón. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía de líquidos de fase inversa de Gilson (CH₃CN al 5%-85%/H₂O + el 0,1% de TFA). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se basificaron con bicarbonato de sodio acuoso. Esto se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío proporcionando N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 567 [M+H]⁺. Calc. para C₃₄H₃₀N₈O: 566,7.

Método de ejemplo F



Síntesis de diclorhidrato de dihidrogenofosfato de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)propilo

Etapas 1: Preparación de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)propilfosfato de di-terc-butilo

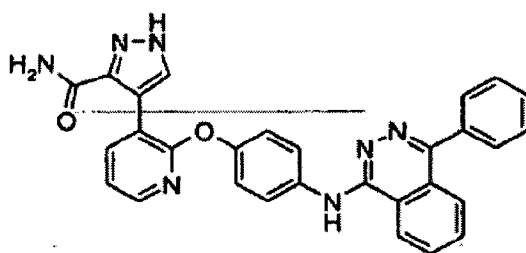
- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 15 ml bajo nitrógeno con 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)propan-1-ol (130 mg, 0,24 mmol) en DMA (1,2 ml, 0,24 mmol). A esto se le añadió dietilfosforamida de di-terc-butilo (0,14 ml, 0,57 mmol) y 1H-tetrazol (1,1 ml, 0,49 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, luego se enfrió hasta -5°C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 30% en peso en agua (0,05 ml, 0,51 mmol) mediante una jeringa. Se calentó la reacción hasta TA y se agitó durante 2 h. Se enfrió la reacción de vuelta a -5°C y se extinguió con disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se extrajo el producto en EtOAc, y se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando un residuo amarillo bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice ISCO (MeOH al 2-5%/DCM) y se purificaron adicionalmente las fracciones purificadas mediante RPLC de Gilson en el sistema (CH_3CN al 15%-85%/H₂O/el 0,1% de TFA) proporcionando 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)propilfosfato de di-terc-butilo. EM $m/z = 734$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_7\text{O}_5\text{P}$: 733,8.

Etapas 2: Preparación de diclorhidrato de dihidrogenofosfato de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)propilo

- 20 A una disolución de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)propilfosfato de di-terc-butilo (95 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (3,7 ml, 0,04 M) bajo nitrógeno se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,23 ml, 0,91 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 18 h. La mezcla pareció ser heterogénea, y se filtraron los sólidos, se lavaron con dioxano y éter y se secaron a presión reducida proporcionando diclorhidrato de dihidrogenofosfato de 3-(4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)propilo como un sólido amarillo. Se obtuvo la masa del producto del título como la base libre: EM $m/z = 622$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{C}_{12}\text{N}_7\text{O}_5\text{P}$: 621,6.

- 25 Los siguientes compuestos a modo de ejemplo adicionales deben ayudar adicionalmente en la comprensión del alcance de la invención.

Ejemplo 241



Síntesis de 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapas 1. Preparación de 4-bromo-3-ciano-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

- 30 En un tubo sellado de 20 ml, se disolvió 4-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 5,8 mmol) en THF (10 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C , tras lo cual se añadió NaH (al 60% en aceite mineral; 0,42 g, 12 mmol), y se agitó durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,5 g, 12 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h, luego se extinguió con agua, se extrajo en EtOAc, y se lavó la fase orgánica 1 X H₂O, 1 X NaCl saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice de fase normal usando EtOAc al 10-100%/hexanos. Se concentró el producto proporcionando 4-bromo-3-ciano-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2. Preparación de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

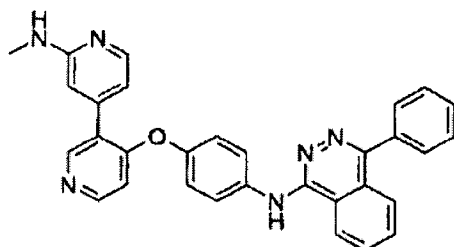
Se añadió dioxano (2,0 ml) a un tubo sellado de 20 ml. Se purgó el tubo con nitrógeno durante 5 minutos. A esto se le añadió 4-bromo-3-ciano-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 0,368 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)bencenamina (0,229 g, 0,735 mmol) y carbonato de sodio (2,0 M en agua) (0,667 ml). Se le añadió acetato de paladio (II) (0,008 g, 0,037 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (0,021 g, 0,074 mmol) y se purgó el tubo con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 100°C durante 17 horas. Se enfrió la reacción hasta TA, se concentró y se hizo pasar a través de un lecho de sílice con la ayuda de (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) 90:10:1. Se concentró el eluyente proporcionando 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo como un sólido de color marrón claro. EM m/z = 278 [M+1]⁺. Calc. para C₁₅H₁₁N₅O: 277,28.

Etapa 3. Preparación de 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

En un tubo sellado de 20 ml, se disolvió 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,120 g, 0,433 mmol) en *t*-BuOH (1,0 ml). Luego se añadió 1-cloro-4-fenilftalazina (0,104 g, 0,433 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 días. Se enfrió la reacción hasta TA, se concentró y se purificó en un sistema de cromatografía de fase inversa de Gilson. Se extrajo el compuesto del título en CH₂Cl₂, se lavó 1X NaHCO₃ saturado, 1X H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentró. Se purificó adicionalmente el compuesto del título mediante cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 10-100%/hexanos proporcionando 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 482 [M+1]⁺. Calc. para C₂₉H₁₉N₇O: 481,51.

Etapa 4. Preparación de 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

En un tubo sellado de 20 ml, se disolvió 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (0,070 g, 0,145 mmol) en DMSO (1,0 ml). A esto se le añadió carbonato de potasio (0,024 g, 0,174 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,445 ml, 14,5 mmol) y se agitó la mezcla a 20°C durante 3 días y se extinguió con agua. Se extrajo el producto en EtOAc, se lavó 1 X NaHCO₃ saturado, 1X H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentró. Se purificó el compuesto del título usando un sistema de cromatografía de líquidos de fase inversa de Gilson. Se extrajeron las fracciones de producto en CH₂Cl₂. Se lavaron las fases orgánicas 1 X saturado NaHCO₃, 1 X H₂O, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron a través de embudo filtrante con placa porosa y se concentraron proporcionando 4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida como un sólido de color amarillo claro. EM m/z = 500 [M+1]⁺. Calc. para C₂₉H₂₁N₇O₂: 499,52.

Ejemplo 242

(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-(4-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-aminaEtapa 1. Preparación de 4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenol

Se cargó un frasco de presión con 4-aminofenol (0,453 g, 0,416 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (1,00 g, 0,416 mmol) y 16,8 ml de benceno. Se selló el frasco y se calentó hasta 100°C durante 25 h. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el material bruto en metanol y se purificó mediante cromatografía de líquidos de fase inversa de Gilson, ACN al 5-75%/H₂O/el 0,1% de TFA a lo largo de 14 min. Se combinaron las fracciones que contenían producto, se llevaron a pH básico mediante la adición de NaHCO₃ 1 M, y se extrajeron con diclorometano. Se secó la parte orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró proporcionando 4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenol como un sólido amarillo. EM m/z = 314 [M+H]⁺. Calc. para C₂₀H₁₅N₃O: 313,35.

Etapa 2. Preparación de N-(4-(3-bromopiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Se cargó un tubo de reacción resellable con carbonato de cesio (0,873 g, 0,268 mmol), clorhidrato de 3-bromo-4-cloropiridina (0,205 g, 0,894 mmol) y 4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenol (0,280 g, 0,894 mmol) y se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Se le añadió 1,8 ml de DMSO, se selló el tubo y se calentó la mezcla de reacción hasta 130°C durante 3 h. Tras enfriamiento, se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua. Se extrajo la parte acuosa con EtOAc, y se secaron las partes orgánicas combinadas con MgSO₄ y se concentraron. Se aisló N-(4-(3-

bromopiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido naranja. EM $m/z = 470 [M+H]^+$. Calc. para $C_{25}H_{17}BrN_4O$: 469,33.

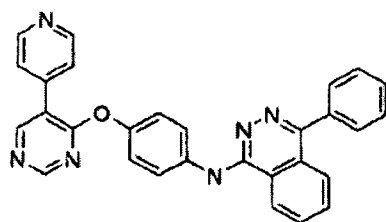
Etapa 3. Preparación de N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

5 Se cargó un tubo de reacción resellable con tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,024 g, 0,082 mmol), acetato de paladio (II) (0,009 g, 0,041 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-borónico (0,086 g, 0,614 mmol) y N-(4-(3-bromopiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (0,192 mg, 0,409 mmol) y se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Se añadieron 1,2 ml de dioxano y carbonato de sodio acuoso 2,0 M (0,614 ml, 0,123 mmol), se selló el tubo y se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C durante 48 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la parte orgánica con $MgSO_4$ y se concentró. La purificación mediante cromatografía de líquidos de fase inversa de Gilson (ACN al 5-70%/agua/el 0,1% de TFA a lo largo de 14 min) proporcionó N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como una mezcla con el producto de hidrodeshalogenación de N-(4-(3-bromopiridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina.

Etapa 4. Preparación de N-(4-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

15 Se cargó una bomba de acero de alta presión con N-(4-(3-(2-fluoropiridin-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (0,115 g, 0,237 mmol), carbonato de potasio (0,049 g, 0,355 mol) y 3,0 ml de THF. Se selló la bomba, se enfrió hasta 0°C y se presurizó con gas de metilamina. Se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta TA y se calentó a 80°C durante 45 h. Tras enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de un embudo filtrante con placa porosa, se lavó con MeOH y se concentró. Se purificó esta mezcla mediante cromatografía sobre gel de sílice, (ISCO, columna de 40 g, MeOH al 0-10%/diclorometano) proporcionando N-(4-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)piridin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido de color amarillo claro. EM $m/z = 497 [M+H]^+$. Calc. para $C_{31}H_{24}N_6O$: 496,56.

Ejemplo 243



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-fenil-N-(4-(5-(piridin-4-il)pirimidin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Etapa 1. Preparación de 5-yodopirimidin-4-ol

25 Se preparó el compuesto del título siguiendo la referencia de la bibliografía: Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 2719-2714. Tal como se describe en ese documento, a una disolución de color amarillo claro de pirimidin-4-ol (10,0 g, 104 mmol) en hidruro de sodio 6,0 M (23,1 ml, 139 mmol) y agua (77 ml) se le añadió yodo (26,4 g, 104 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C, con un condensador refrigerado por aire, y se volvió bastante espesa tras 5 min. Tras 30 min, la mezcla era fácil de agitar y de color rojo/púrpuro. Se calentó la reacción durante la noche, luego se enfrió y se neutralizó mediante una pequeña cantidad de AcOH. Se recogió el precipitado por filtración, se enjuagó con 100 ml de agua, y se secó a vacío dando 5-yodopirimidin-4-ol como un sólido de color tostado. EM $m/z = 223 [M+H]^+$. Calc. para $C_4H_3IN_2O$: 222,0.

Etapa 2. Preparación de 4-cloro-5-yodopirimidina

35 Se calentó hasta reflujo una mezcla de 5-yodopirimidin-4-ol (14,9 g, 67,1 mmol) en oxiclورو de fósforo (25,0 ml, 268 mmol) con un condensador de reflujo refrigerado por agua dotado de un tubo de secado en un baño a 135°C durante 3 h. Se enfrió la disolución de color púrpura hasta que estuvo templada y se vertió sobre hielo con turbulencia. Se basificó la mezcla enfriada con hielo con NaOH 6 N, con adición de hielo para mantener la temperatura fría. Se recogió el precipitado marrón resultante por filtración, se enjuagó con agua y se secó a vacío dando 4-cloro-5-yodopirimidina como un sólido naranja. EM $m/z = 241 [M+H]^+$. Calc. para $C_4H_2ClN_2O$: 240,4.

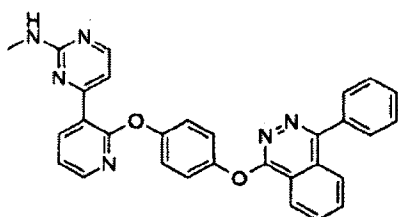
Etapa 3. Preparación de N-(4-(5-yodopirimidin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

45 A una mezcla de color marrón de carbonato de cesio (2,79 g, 8,58 mmol) y clorhidrato de 4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenil (1,00 g, 2,86 mmol) en 10 ml de DMSO se le añadió 4-cloro-5-yodopirimidina (0,687 g, 2,86 mmol). Se permitió que agitase la reacción a TA durante 1 h. Se calentó la reacción hasta y se mantuvo a 70°C durante la noche. Se enfrió la reacción y se diluyó con agua. Se filtró el sólido y se secó a vacío dando N-(4-(5-yodopirimidin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina como un sólido gris. EM $m/z = 518 [M+H]^+$. Calc. para $C_{24}H_{16}IN_5O$: 517,3.

Etapa 4. Preparación de 4-fenil-N-(4-(5-(piridin-4-il)pirimidin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Se purgó con nitrógeno una suspensión espesa de ácido 4-piridilborónico (0,0950 g, 0,773 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,0141 g, 0,0193 mmol) y N-(4-(5-yodopirimidin-4-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (0,200 g, 0,387 mmol) y carbonato de sodio 2,0 M en H₂O (0,387 ml, 0,773 mmol) en 1,5 ml de dioxano, se selló y se calentó hasta 80°C. La reacción se volvió de color oscuro y se disolvieron los sólidos tras 1 h. Tras 3 h, la reacción se consideró completa. Se enfrió la reacción y se diluyó con DCM y agua. Se extrajo la emulsión acuosa resultante 4 x DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhid., se filtraron y se concentraron a vacío. Se adsorbió el material sobre 1,8 g de gel de sílice a partir de MeOH/DCM, se secó y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH 90/10 al 0-60-100% en DCM) dando 4-fenil-N-(4-(5-(piridin-4-il)pirimidin-4-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido de color tostado. EM m/z = 469 [M+H]⁺. Calc. para C₂₉H₂₀N₆O: 468,5.

Ejemplo 244



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de N-metil-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-iloxi)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina

Etapas 1. Preparación de N-metil-4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina

Se combinaron dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,0453 g, 0,0618 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,330 g, 1,30 mmol), 4-(2-(4-yodofenoxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (0,500 g, 1,24 mmol) y acetato de potasio (0,243 g, 2,47 mmol) en un tubo sellado bajo nitrógeno. Se le añadió 5 ml de dioxano, y se selló la mezcla de color naranja y se calentó hasta y se mantuvo a 75°C. Tras 5 h, fueron evidentes trazas del producto deseado mediante CL-EM. Se calentó la reacción hasta 100°C, durante la noche. Se elevó la temperatura hasta 120°C. Tras 16 h, se filtró la reacción a través de Celite, enjuagando con EtOAc y se concentró a vacío para dar un aceite de color oscuro, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100%/hexanos) dando N-metil-4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina. EM m/z = 405 [M+H]⁺. Calc. para C₂₂H₂₅BN₄O₃: 404,3.

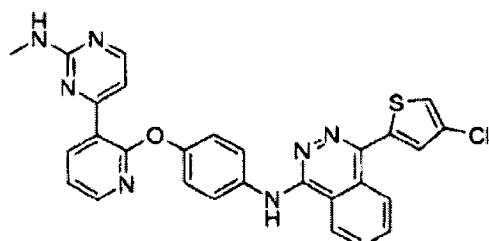
Etapas 2. Preparación de 4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenol

A una disolución de N-metil-4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina (0,414 g, 1,02 mmol) en 2 ml de EtOH a 0°C se le añadió peróxido de hidrógeno, disolución al 30% en peso en agua (0,984 ml, 10,2 mmol). Se permitió que se calentase la reacción hasta la temperatura ambiental. Tras 1 h, se diluyó la reacción con DCM y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con MeOH al 5%/DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice, (EtOAc/hexanos) dando 4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenol como un sólido blanco. EM m/z = 295 [A+H]⁺. Calc. para C₁₆H₁₄N₄O₂: 294,3.

Etapas 3. Preparación de N-metil-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-iloxi)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina

Se calentó una mezcla de 1-cloro-4-fenilftalazina (0,0900 g, 0,374 mmol), 4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenol (0,110 g, 0,374 mmol) y carbonato de potasio (0,129 g, 0,934 mmol) en 1 ml de DMSO en un tubo sellado durante 1 h. Tras enfriamiento, se formó un precipitado blanco. Se repartió el material entre agua y DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando un sólido bruto, que se suspendió en MeOH, se sonicó, se filtró y se secó dando N-metil-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-iloxi)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 499 [M+H]⁺. Calc. para C₃₀H₂₂N₆O₂: 498,5.

Ejemplo 245



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(4-clorotiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

Etapa 1. Preparación de (3-clorotiofen-2-il)trimetilsilano

5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el documento WO9412505. A una disolución de 3-clorotiofeno (7,00 g, 59,0 mmol) en 60 ml de THF anhidro bajo nitrógeno se le añadió n-butil-litio, 2,5 M en hexanos (23,6 ml, 59,0 mmol) gota a gota desde una jeringa de plástico a lo largo de 15 min. La reacción se volvió turbia y con un prec. blanco. Se permitió que agitase la reacción durante 40 min, punto en el que se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (8,24 ml, 64,9 mmol) mediante una jeringa a lo largo de 5 min. Se permitió que agitase la mezcla durante 10 min, y luego se calentó hasta 0°C durante 10 min, y se añadieron 7 ml de agua y 35 ml de salmuera. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa una vez con EtOAc. 10 Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando (3-clorotiofen-2-il)trimetilsilano como un aceite amarillo.

Etapa 2. Preparación de ácido 4-cloro-5-(trimetilsilil)tiofen-2-ilborónico

15 A una disolución de diisopropilamina (1,8 ml, 13 mmol) a 0°C en 50 ml de THF anhidro bajo nitrógeno se le añadió butil-litio, 2,5 M en hexanos (4,6 ml, 12 mmol). Se permitió que agitase la disolución 5 min y luego se enfrió hasta -78°C. Se añadió lentamente (3-clorotiofen-2-il)trimetilsilano (2,0 g, 10 mmol) en 5 ml de THF a TA mediante una cánula, gota a gota, a lo largo de aproximadamente 10 min. Se permitió que agitase la disolución resultante durante 30 min, punto en el que se añadió gota a gota borato de trimetilo (2,4 ml, 21 mmol). Se permitió que agitase la disolución durante 1 h, y luego se calentó hasta 0°C y se extinguió mediante la adición de 25 ml de HCl 2 N, y se calentó hasta la temperatura ambiental con agitación. Se extrajo la mezcla tres veces con DCM, y se secaron las 20 fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando un producto semisólido. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, (EtOAc al 0-40%/hexanos) proporcionó ácido 4-cloro-5-(trimetilsilil)tiofen-2-ilborónico como un sólido blanquecino.

Etapa 3. Preparación de 4-(4-clorotiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina

25 Se calentó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,0401 g, 0,0548 mmol), ácido 4-cloro-5-(trimetilsilil)tiofen-2-ilborónico (0,161 g, 0,685 mmol), 4-cloro-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina (0,250 g, 0,548 mmol), carbonato de sodio 2 M en H₂O (0,548 ml, 1,10 mmol) en 3 ml de dioxano en un tubo sellado hasta 90°C. Tras 3 h, se le añadió 0,75 equiv. de ácido borónico y se calentó la reacción durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental y se repartió entre EtOAc y NaOH 1 N. Se extrajo la fase acuosa 3x con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100%/DCM) dando una mezcla de 4-(4-cloro-5-(trimetilsilil)tiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina y 4-(4-clorotiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina como un aceite amarillo. Se llevó este material a 2,5 ml de THF y se añadió agua (0,061 ml, 3,4 mmol), 30 seguido por fluoruro de tetrabutamonio, 1,0 M en THF (0,45 ml, 0,45 mmol). Se agitó la reacción durante 16 h, y luego se diluyó con EtOAc/salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. Se le añadió 4 ml de MeOH, produciendo una disolución amarilla, y esto se sonicó durante varios minutos hasta que se formó un precipitado espeso. Se añadió metanol adicional, y se filtró la mezcla. Se enjuagó el precipitado con 2x MeOH y se secó a vacío dando 4-(4-clorotiofen-2-il)-N-(4-(3-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)ftalazin-1-amina como un sólido amarillo. EM m/z = 538 [M+H]⁺. Calc. para C₂₈H₂₀ClN₇OS: 538,0. 35 40

Se prepararon los siguientes compuestos (ejemplos 246-460) en la tabla II, tal como se indica en la tabla I, mediante uno de los métodos ejemplificados A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, C o D descritos anteriormente. Los datos de EM representan la masa (M+H⁺) hallada para ese ejemplo.

Los siguientes ejemplos n.^{os} 246 a 299, 310, 311, 313, 315, 316 y 318 a 460 son ejemplos de referencia.

45

TABLA II

N.º de ej.	Nombre	CI50_IP de AurA/TPX2 (prom.)	CI50_IP de AurB (prom.)	CE50_IP de pHH3 (prom.)	Datos de EM	Método
246	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4,6-difenil-3-piridazinamina	+	+++	+	510	A2
247	2-(4-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol	0,0198	0,0042	0,3348	528	A1
248	N-(5-((3-(2-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-2-piridinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	0,1488	0,0110	0,4647	499	A4

249	(4-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)metanol	+++	+++	++	514	A1
250	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenilfuro[2,3-d]piridazin-7-amina	0,0303	0,0199	0,175	474	A2
251	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-metil-5-isotiazolil)-1-ftalazinamina	0,0160	0,0004		505	A1
252	4-fenil-N-(4-((2-(4-piridinil)fenil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	0,1663	0,6600		467	A1
253	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2,6-bis(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	2,3246	0,4724		544	A1
254	N-(4-((2-(2-amino-4-pirimidinil)fenil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++		483	A1
255	N-(3-(6-(metilamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)-N'-(4-fenil-1-ftalazinil)-1,4-bencenodiamina	++	+++		497	C
256	(1R)-1-(4-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol	0,1493	0,0018		528	A2
257	(1S)-1-(4-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol	+++	+++		528	A2
258	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-ftalazinamina	+	++		518	A2
259	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4,5-dimetil-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridazinamina	0,0059	0,0028	0,0417	482	B1
260	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-isoquinolinamina	0,0330	0,0148	0,2281	483	B1
261	4-fenil-N-(4-((3-(4-piridinil)-2-pirazinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	++	++	+	469	A1
262	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-isoquinolinamina	0,0348	0,0158	0,3339	503	B1
263	3-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-6-fenil-4-piridazinol	+	+	+	450	A2
264	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-5-bromo-3-metil-2-piridinamina		+	+	434	A2
265	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-clorofenil)-1-isoquinolinamina	+++	+++		517	B1
266	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-1-isoquinolinamina	+++	+++		484	B1
267	4-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina	0,0964	0,0104		610	D
268	N-(4-((3-(1H-imidazol-1-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+	+		457	A1
269	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(1-metiletil)-1-ftalazinamina	++	+++		451	A1
270	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	+++	+++		500	A1

271	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	0,0243	0,0010		499	A1
272	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-ciclohexil-1-ftalazinamina	0,0197	0,0055		490	A1
273	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1-metiletil)-1-ftalazinamina	++	+++		450	A1
274	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-ciclohexil-1-ftalazinamina	+++	+++	+++	491	A1
275	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(6-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	0,0949	0,0134		639	D
276	4-(6-metil-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	++	+++		624	D
277	4-(6-metil-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	0,1258	0,0027		625	D
278	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-fluoro-1-piperidinil)-1-ftalazinamina	0,0299	0,0074	0,2822	509	B4
279	N-(3-(4-metil-1-piperazinil)propil)-2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	++	+++	++	624	A1
280	4-metil-N-(6-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++	++	590	D
281	4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona	0,0204	0,0061	0,1704	523	A1
282	4-(2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona	+++	+++	++	487	A2
283	4-fenil-N-(4-((3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+	++		523	A1
284	4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-(4-((3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	0,1670	0,1906		544	A1
285	4-metil-6-fenil-N-(4-((3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridazinamina	+	++		487	A2
286	4-metil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-N-(4-((3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridazinamina		+		508	A2
287	N-(4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	0,0833	0,0103		509	A1
288	N-(4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	+++	+		530	A2
289	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(5-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	0,0241	0,0019		500	A1
290	N-(2-((2-(2-((4-(metiloxi)fenil)metil)amino)-4-piridinil)fenil)oxi)-5-pirimidinil)-4-fenil-1-ftalazinamina		+		604	D

291	N-(4-((3-(5-fluoro-2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	0,0157	0,0030		642	D
292	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-1-ftalazinamina	+++	+++		515	A1
293	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-1-ftalazinamina	+++	+++		516	A1
294	N-(4-((3-(2-(1-azetidini)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina		+++		524	D
295	N-(4-((3-(2-((3-(1-azetidini)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	++	+++		581	D
296	(6-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-2-piridinil)acetato de metilo	+++	+++		557	A1
297	(6-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-2-piridinil)metanol	+++	+++		515	A1
298	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(6-((metiloxi)metil)-2-piridinil)-1-ftalazinamina	+++	+++		530	A1
299	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1-ftalazinamina	++	+++	+	541	A2
300	N-(4-((3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	++	++	++	471	A1
301	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metilfenil)-1-ftalazinamina	0,0055	0,0031	0,1664	486	A1
302	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-metil-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++	+	436	A2
303	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(fenilmetil)-1-ftalazinamina	0,0032	0,0166	0,7287	486	A1
304	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7-amina	0,0164	0,0687	0,7884	478	A1
305	(3-(4-((4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)metanol	+++	+++	+	502	A1
306	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-clorofenil)-1-ftalazinamina	+++	+++	++	506	A1
307	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	+++	+++	++	492	A1
308	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1-ftalazinamina	+++	+++	+	476	A2
309	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	+++	+++	+	493	A1
310	N-(4-((3-(2-(hidroxiamino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++		500	A1
311	N-(5-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)-2-pirimidinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+	+		470	A3
312	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	+++	+++		511	A1

313	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-feniltieno[2,3-d]piridazin-7-amina	+++	+++		491	A1
314	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)-3-fluorofenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	0,0045	0,0024		490	A1
315	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(4-clorofenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		519	A1
316	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		562	A1
317	N-(4-((3-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		502	A1
318	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-ftalazinamina	0,0238	0,0056		563	A1
319	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(4-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		515	A1
320	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		514	A1
321	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-(etiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		528	A1
322	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-(etiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		528	A1
323	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-piridinil)-1-ftalazinamina	++	+++		625	D
324	N-(4-((3-(2-((3-(3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++		638	D
325	4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinol	+			485	D
326	N-(4-((3-(2-((3-(2,6-dimetil-4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++		639	D
327	N-(4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)-beta-alanina	++	+		556	D
328	N-(4-((3-(2-((3-((2S,5S)-2,5-dimetil-4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	0,0650	0,0043		639	D
329	1-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanona				526	A1
330	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinamina	+++	+++	+++	505	A1
331	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	+++	+++	+++	504	A1
332	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinamina	0,0052	0,0016	0,0033	505	B1
333	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++	+++	624	D

334	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-metil-6-(1-piperidinil)-3-piridazinamina	++	+++	+	455	A2
335	4-fenil-N-(4-((3-(2-((4-piperidinilmetil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+	++	+	581	D
336	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-ftalazinamina	+	++	+	541	E
337	3-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)-1,2-propanodiol	+++	+++	++	558	D
338	N,N-dimetil-N'-(4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)-1,4-butanodiamina	+++	+++	+++	583	D
339	3-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)-1-propanol	+++	+++	++	542	D
340	4-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++	++	610	D
341	2,2'-((3-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)propil)imino)di-etanol	++	+++	++	629	D
342	(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)metanol	+++	+++	++	514	A1
343	3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenol	+++	+++	+++	500	A1
344	3-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)-1-propanol	+++	+++	+++	542	A1
345	2-((4-((4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	+++	+++	++	504	A1
346	1-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol	+++	+++	++	528	A1
347	2-(etil(4-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)butil)amino)etanol	+++	+++	+++	627	D
348	2-(etil(4-((4-(2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)butil)amino)etanol	+++	+++	++	591	D
349	2-(etil(3-((4-(2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)propil)amino)etanol	++	+++	++	613	D
350	2-(etil(3-((4-(2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)propil)amino)etanol	+++	+++	++	577	D
351	dihidrogenofosfato de (3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)metilo	++	+++		594	F
352	(1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-3-piperidinil)metanol	+++	+++		521	A2
353	(1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-4-piperidinil)metanol		+++		521	A2
354	1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-3-piperidinol	0,0874	0,0259		507	A2

355	2-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol	+++	+++		528	A1
356	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-piridinil)-1-ftalazinamina	+++	+++		485	A1
357	2-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)-2-propanol	+++	+++		542	A1
358	1-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-4-piperidinol	+	+++		507	A1
359	3-((4-(2-((4-((4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)-1-propanol	+++	+++		563	A1
360	(1S)-1-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol	+++	+++		528	A2
361	(1R)-1-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol	+++	+++		528	A1
362	dihidrogenofosfato de 3-(3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)propilo	+++	+++		622	F
363	3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)fenol	+++	+++		501	A1
364	2-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenol	++	+++		500	A1
365	2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)fenol	0,0276	0,0113		501	A1
366	dihidrogenofosfato de 3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenilo	++	++		580	F
367	3-((4-(2-((5-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)-1-propanol	+++	+++		543	A1
368	dihidrogenofosfato de 2-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenilo	+	+		580	F
369	(1S)-1-(3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)fenil)etanol	+++	+++		529	A2
370	(3-(6-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-5-metil-3-piridazinil)fenil)metanol	+++	+++		478	A2
371	2-(4-((4-((2'-amino-3,4'-bipiridin-2-il)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenol	++	+++		499	A1
372	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-fluoro-5-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		532	A1
373	3-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-4-fluorofenol	+++	+++		518	A1
374	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-((3-(dimetilamino)propil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		585	A2
375	(3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)fenil)metanol	+++	+++		515	A1

376	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(2-fluoro-5-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		533	A1
377	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		568	A1
378	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		569	A1
379	3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)-4-fluorofenol	+++	+++		519	A1
380	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		532	A1
381	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	++	+++		533	A1
382	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-((trifluorometil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	++	+++		568	A1
383	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(2-((trifluorometil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+	+++		569	A1
384	(2-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)metanol	+++	+++		514	A1
385	(2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)fenil)metanol	++	+++		515	A1
386	2-(4-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)-4-fluorofenol	+++	+++		518	A1
387	2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)-4-fluorofenol	+++	+++		519	A1
388	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(3-((3-(dimetilamino)propil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	++	+++		586	A2
389	N-(6-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		625	D
390	4-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-1-ftalazinamina	+++	+++		611	D
391	dihidrogenofosfato de 2-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)fenilo	1,5953	0,6409		581	F
392	dihidrogenofosfato de 3-(4-((6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)amino)-1-ftalazinil)fenilo	+	+		581	F
393	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(1-piperazinil)-1-ftalazinamina	+	++		492	B4
394	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-ftalazinamina	+++	+++		532	B4
395	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3,4-dimetil-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	+++	+++		520	B4

396	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(5-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	0,0047	0,0008		499	A1
397	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-ftalazinamina	+++	+++		533	B4
398	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((3S)-3-metil-1-piperazinil)-1-ftalazinamina		++		506	B4
399	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((3R)-3-metil-1-piperazinil)-1-ftalazinamina	+	++		506	B4
400	N-(4-((3-(5-fluoro-2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	++	+++		628	D
401	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-ftalazinamina	+++	+++		532	B4
402	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-((8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-1-ftalazinamina	+++	+++		533	B4
403	N-(4-((3-(5-fluoro-2-((3-(1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++		627	D
404	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	++	+++		499	A1
405	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	++	+++		500	A1
406	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-1-ftalazinamina	+++	+++		546	B4
407	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-ftalazinamina	+++	+++		488	B7
408	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-ftalazinamina	+++	+++		488	B7
409	N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(4-metil-2-piridinil)-1-ftalazinamina	++	+++		639	D
410	4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		655	D
411	N-(4-((3-(2-((3-((3S)-3-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++		624	D
412	4-(4-metil-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(4-morfolinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	++	+++		626	D
413	2-(((3-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-1-ftalazinil)fenil)metil)amino)etanol		+++		557	A2
414	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(3-metil-5-isotiazolil)-1-ftalazinamina				506	A1
415	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++	+++	486	A1

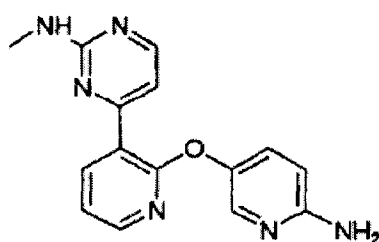
416	2-((4-((4-(4-metil-2-tienil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	0,0541	0,0145	0,1338	504	A1
417	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-metil-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++	+	432	A2
418	2-((4-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	+++	+++	++	448	A2
419	2-((4-((4-metil-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	+++	+++	++	468	A2
420	2-((4-((4-etil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	0,0568	0,0071	0,3140	462	A2
421	ácido 3-((4-(2-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)-1-propanosulfónico	++	++	+	607	D
422	4-metil-N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++	++	589	D
423	N,N-dimetil-N'-(4-(2-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)-1,4-butanodiamina	+++	+++	++	548	D
424	4-metil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridazinamina	+++	+++	++	574	D
425	4-metil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-pirrolidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridazinamina	+++	+++	++	560	D
426	N,N-dietil-N'-(4-(2-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)-1,3-propanodiamina	+++	+++	++	562	D
427	ácido 4-((4-(2-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)butanoico	+++	+++	+	571	D
428	N-(4-(3,4'-bipiridin-2-iloxi)fenil)-4-metil-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridazinamina	+++	+++	+	453	A2
429	3-((4-(2-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)-1-propanol	+++	+++	++	507	D
430	ácido 4-((4-(2-((4-metil-6-fenil-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3-piridinil)-2-pirimidinil)amino)butanoico	+++	+++	+	535	D
431	2-((5-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)-2-piridinil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	+++	+++	+++	485	A1
432	2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'(1'H)-ona		+	+	485	A1
433	ácido 3-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-6-fenil-4-piridazincarboxílico	+	+	+	478	A1
434	2-((4-((4-metil-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-piridazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	0,0986	0,0095	1,000	469	A2
435	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-etil-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		463	C
436	2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-(4-piridinil)benzonitrilo	++	+++		493	A1
437	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(2-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		515	A1

438	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-(3-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		515	A1
439	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-etil-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		464	C
440	N-(6-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-4-(2-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		516	A1
441	2-((4-((4-(3-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	++	++		514	A1
442	2-((4-((4-(2-(metiloxi)fenil)-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	0,3748	0,0330		514	A1
443	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-metil-6-(3-(metiloxi)fenil)-3-piridazinamina	+++	+++		479	A2
444	2-((5-((4-etil-6-fenil-3-piridazinil)amino)-2-piridinil)oxi)-3,4'-bipiridin-2'-amina	++	+++		463	C
445	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-fenil-4-propil-3-piridazinamina	0,0235	0,0031		477	A2
446	N-(4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-((metiloxi)metil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		479	A2
447	2-((4-((4-fenil-1-ftalazinil)amino)fenil)oxi)-3-(4-piridinil)fenol		+		484	A1
448	N-(4-((2-(metiloxi)-6-(4-piridinil)fenil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	0,1101	0,0096		498	A1
449	4-etil-N-(6-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		604	D
450	4-etil-6-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-3-piridazinamina	+	+++		589	D
451	4-etil-6-fenil-N-(6-((3-(2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)-3-piridinil)-3-piridazinamina	++	+++		590	D
452	N-(4-((3-(2-((3-(3-fluoro-1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++		628	D
453	N-(4-((3-(2-((3-(3,3-difluoro-1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-4-fenil-1-ftalazinamina	+++	+++		646	D
454	4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		641	D
455	4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-pirrolidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		627	D
456	4-etil-N-(4-((3-(2-((3-(4-metil-1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-6-fenil-3-piridazinamina	+++	+++		603	D
457	4-etil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridazinamina	+++	+++		589	D

458	4-etil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridazinamina	+++	+++		588	D
459	4-etil-6-fenil-N-(4-((3-(2-((3-(1-pirrolidinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-3-piridazinamina	++	+++		574	D
460	4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)-N-(4-((3-(2-((3-(1-piperazinil)propil)amino)-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)-1-ftalazinamina	+++	+++		642	D

Las preparaciones de los siguientes productos intermedios y compuestos adicionales de fórmula I deben ayudar adicionalmente en la apreciación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 461



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-(6-aminopiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

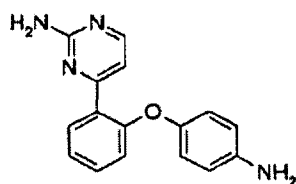
5 Etapa 1. Síntesis de 4-(2-(6-bromopiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

10 A una suspensión espesa de carbonato de cesio (8,9 g, 27 mmol) y 6-bromopiridin-3-ol (2,6 g, 15 mmol) se le añadió 4-(2-cloropiridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (3,0 g, 14 mmol). Se selló la mezcla de reacción y se calentó hasta 125°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla y se diluyó con agua y se extrajo la disolución acuosa con DCM (3x75 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando un aceite marrón, que se llevó a un poco de DCM y se purificó en una columna de 120 g ISCO, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100%/DCM, proporcionando 4-(2-(6-bromopiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina como un sólido blanquecino. EM m/z = 295 [M+H]⁺. Calc. para C₁₅H₁₂BrN₅O: 358,2.

15 Etapa 2. 4-(2-(6-aminopiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina

15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en Tet. Let. 2001 42, 3251-3254. Se enfrió hasta 0°C una suspensión espesa de 4-(2-(6-bromopiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina (2,42 g, 6,76 mmol) y óxido de cobre (I) (0,145 g, 1,01 mmol) en 35 ml de etilenglicol en un recipiente de presión de acero inoxidable de 25 ml con barra de agitación, y se burbujó amoníaco anhidro a su través durante 15 min. Se selló la mezcla de color rojizo, heterogénea, y se calentó hasta 100°C en un baño de aceite durante la noche. Se enfrió la reacción hasta la temp. ambiental y se ventiló. Se repartió la reacción entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa 20 4x con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando 2 g de un sólido de color amarillo claro. Esto se purificó adicionalmente mediante adsorción sobre 10 g de gel de sílice a partir de MeOH/MC y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, ISCO, 120 g, ejecución durante 40 min, MC/MeOH 90/10 al 0-70% en MC proporcionando 4-(2-(6-aminopiridin-3-iloxi)piridin-3-il)-N-metilpirimidin-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 295 [M+H]⁺. Calc. para C₁₅H₁₄N₆O: 294,3.

25 Ejemplo 462



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)fenil)pirimidin-2-amina

Etapa 1. Preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano

A una disolución de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,00 g, 9,09 mmol) en DMF se le añadió

5 carbonato de potasio (2,51 g, 18,2 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,964 ml, 9,09 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 120°C. Tras 18 h, se añadió agua y se extrajo la mezcla 2x con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío, y se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-15%/hexanos dando 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanco. EM m/z = 342 [M+1]⁺. Calc. para C₁₈H₂₀BNO₅: 341,17.

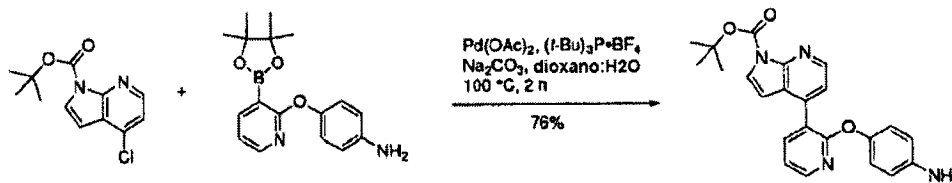
Etapa 2. Preparación de 4-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)pirimidin-2-amina

10 Se combinaron el compuesto de la etapa 1 (0,034 g, 0,054 mmol), acetato de potasio (0,26 g, 2,7 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,460 g, 1,3 mmol) y 4-cloropirimidin-2-amina (0,17 g, 1,3 mmol) en un tubo sellado bajo nitrógeno, al que se añadieron 7 ml de ACN y agua (0,73 ml, 40 mmol). Se selló la reacción y se calentó hasta 85°C durante la noche. Se diluyó la reacción con DCM y agua y se extrajo 2x con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM) dando 4-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)pirimidin-2-amina como un sólido blanco. EM m/z = 309 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₁₂N₄O₃: 308,3.

Etapa 3. Preparación de 4-(2-(4-aminofenoxi)fenil)pirimidin-2-amina

15 Se combinaron 4-(2-(4-nitrofenoxi)fenil)pirimidin-2-amina (0,280 g, 0,908 mmol) y paladio, al 10% en peso (base seca) sobre carbono activado húmedo con agua al 50% (0,193 g, 0,182 mmol) bajo nitrógeno y se diluyó con 5 ml de MeOH. Se sustituyó la atmósfera por hidrógeno, y se agitó la mezcla rápidamente durante la noche. Se purgó la reacción con nitrógeno y se filtró a través de Celite, enjuagando con MeOH. La concentración a vacío proporcionó 4-(2-(4-aminofenoxi)fenil)pirimidin-2-amina. EM m/z = 279 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₁₄N₄O: 278,3.

20 Ejemplo 463 (Ejemplo de referencia)



Síntesis de 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

25 En un tubo sellado purgado con argón, se añadieron 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,77 g, 11,0 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)benzenamina (5,14 g, 16,5 mmol), carbonato de sodio (3,49 g, 32,9 mmol), 1,4-dioxano (32,3 ml, 11,0 mmol) y agua (11,7 ml, 11,0 mmol). Se selló el tubo y se agitó la reacción a TA durante 5 min. Se añadieron acetato de paladio (0,246 g, 1,10 mmol) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0,637 g, 2,19 mmol), y se selló el tubo y se calentó hasta 100°C. Tras ~105 min, se detuvo el calentamiento, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se hizo pasar a través de un lecho de Celite con ayuda de EtOAc. Se secó el filtrado sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre columna de gel de sílice de 120 g usando DCM y DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 95:05 para eliminar por lavado las manchas apolares, luego DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 80:20 para recoger el producto con Boc. Se obtuvo un aceite marrón viscoso. Tras dejar el aceite a TA durante varias horas, se formaron cristales. Se enfrió el aceite hasta 0°C y precipitó un sólido de color amarillo claro tras añadir pequeñas cantidades de hexanos y un poco de éter además de rascar la pared del matraz con una espátula. Se filtró el sólido de color amarillo claro, se lavó con hexanos fríos y se secó a vacío. Este sólido, 4-(2-(4-aminofenoxi)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo era principalmente el producto según ¹H-RMN. EM Calc. para C₂₃H₂₂N₄O₃: [M]⁺ = 402. Hallado: [M+H]⁺ = 403.

Ejemplo 464

Síntesis de 3-(4-cloroftalazin-1-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina

40 Se cargó un frasco de presión resellable con diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (106 mg, 0,15 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,13 ml, 1,5 mmol), 1,4-dicloroftalazina (300 mg, 1,5 mmol), yoduro de cobre (I) (29 mg, 0,15 mmol), TEA (4,2 ml, 30,1 mmol) y ACN (15,0 ml, 0,1 M). Se selló el recipiente y se agitó la mezcla a durante la noche a 90°C. Al día siguiente se enfrió la reacción hasta TA, se filtró sobre Celite y se concentró el filtrado a presión reducida proporcionando un residuo marrón, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ISCO (DCM al 5%-7%/MeOH/NH₄OH 90/10/1 proporcionando 3-(4-cloroftalazin-1-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina. EM m/z = 246 [M+1]⁺. Calc. para C₁₃H₁₂ClN₃: 245,7.

Ejemplo 465

Síntesis de 1-(4-cloroftalazin-1-il)piperidin-3-ol

Se cargó un frasco de presión resellable con carbonato de potasio (273 mg, 2,0 mmol), 1,4-dicloroftalazina (590 mg, 3,0 mmol), piperidin-3-ol (200 mg, 2,0 mmol) y metilsulfonilmetano (10 ml, 0,2 M). Se selló el recipiente y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 h. Al día siguiente se enfrió la reacción hasta TA y se diluyó con 5 ml de DMSO. Se purificó la disolución mediante cromatografía de líquidos de fase inversa de Gilson (CH₃CN a del 10% al 90%/H₂O/el 0,1% de TFA) proporcionando 1-(4-cloroftalazin-1-il)piperidin-3-ol. EM m/z = 264 [M+1]⁺. Calculado para C₁₃H₁₄ClN₃O: 263,7.

Ejemplo 466

Síntesis de 1-cloro-4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazina

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(4-metiltiazol-2-carbonil)benzoico

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml seco bajo nitrógeno con THF (35,3 ml, 0,4 M) y se enfrió hasta -78°C, mediante baño de hielo seco en acetona. Se añadió n-butil-litio (6,3 ml, 15,8 mmol) mediante una jeringa. Mientras se mantenía la mezcla de reacción a -78°C, se añadió 4-metiltiazol (1,4 g, 15,1 mmol) en 40 ml de THF mediante un embudo de adición a lo largo de 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 2 h, se permitió que se calentase hasta 0°C a lo largo de media hora, luego se enfrió de vuelta a -78°C y se añadió rápidamente isobenzofuran-1,3-diona (3,4 g, 22,7 mmol) en 25 ml de THF. Se permitió que se calentase la reacción hasta TA y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción hasta 30 ml, se diluyó con 60 ml de agua, se enfrió hasta 0°C y se acidificó con HCl 6 N hasta pH 4, y se extrajo con DCM (3X100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. Se trituró el residuo resultante con DCM proporcionando ácido 2-(4-metiltiazol-2-carbonil)benzoico. EM m/z = 248 [M+H]⁺. Calc. para C₁₂H₉NO₃S: 247,3.

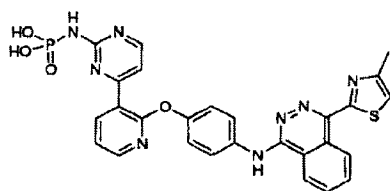
Etapa 2: Preparación de 4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1(2H)-ona

Se cargó un matraz de fondo redondo configurado con barrita de agitación y condensador de reflujo con ácido 2-(4-metiltiazol-2-carbonil)benzoico (1,9 g, 7,7 mmol), hidrazina (1,3 ml, 226,9 mmol) y etanol (40 ml, 0,2 M) mientras que se mantenía bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, luego se enfrió hasta TA. Se retiró el precipitado por filtración y se lavó con DCM proporcionando 4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1(2H)-ona. EM m/z = 244 [M+H]⁺. Calc. para C₁₂H₉N₃OS: 243,2.

Etapa 3: Preparación de 1-cloro-4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazina

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml seco configurado con barrita de agitación y condensador de reflujo con 4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (1,6 g, 6,6 mmol) y oxiclورو de fósforo (7,4 ml, 78,9 mmol). Se agitó la mezcla a reflujo durante 18 h, luego se vertió sobre hielo mientras se agitaba de manera vigorosa. A la mezcla helada se le añadió NaOH 6 N hasta pH = 9. Se continuó con la agitación de manera vigorosa hasta que se formaron sólidos. Se filtraron los sólidos, se lavaron con agua y se secaron en horno proporcionando 1-cloro-4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazina. EM m/z = 262 [M+H]⁺. Calc. para C₁₂H₈ClN₃S: 261,7.

Ejemplo 467



(Ejemplo de referencia)

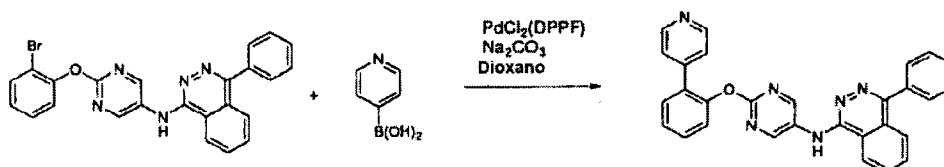
Síntesis de diyodhidrato de ácido 4-(2-(4-(4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilfosforamidico

Etapa 1. A una suspensión espesa de color amarillo de N-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-amina (0,335 g, 0,664 mmol) y pirofosfato de tetrabencilo (0,501 g, 0,930 mmol) en 6,6 ml de THF bajo nitrógeno a 0°C se le añadió sodio bis(trimetililil)amida 1 M en THF (2,32 ml, 2,32 mmol) gota a gota a lo largo de 3 min dando una disolución de color rojo intenso. Se extinguió la reacción con NaHCO₃ ac. sat. y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica 3x con NaHCO₃ ac. saturado, 1x salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material mediante cromatografía sobre gel de sílice, ISCO, 40 g, ejecución de 50 min, DCM/MeOH 90/10 al 0-60% en DCM dando 4-(2-(4-(4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilfosforamidato de dibencilo como un sólido amarillo EM m/z = 765 [M+H]⁺. Calc. para C₄₁H₃₃N₈O₄PS: 764,8.

Etapa 2. A una mezcla ligeramente turbia de 4-(2-(4-(4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilfosforamidato de dibencilo (0,086 g, 0,11 mmol) en 3 ml de ACN/DCM 5:1 se le añadió yodotrimetilsilano (0,16 ml, 1,1 mmol) gota a gota mediante una jeringa a la temperatura ambiental bajo nitrógeno. Tras 5 min, se le añadió 0,6

ml de MeOH y se retiró la barrita de agitación. Se concentró la reacción a vacío y se suspendió en DCM y se filtró. Se recogió el sólido naranja resultante y se secó a vacío proporcionando dihidrato de ácido 4-(2-(4-(4-(4-metiltiazol-2-il)ftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilfosforamídico como un sólido naranja. EM m/z = 585 [M+H]⁺. Calculado para C₂₇H₂₁N₈O₄PS: 584,6.

5 Ejemplo 468 (Ejemplo de referencia)



Etapa 1. 2-(2-bromofenoxi)-5-nitropirimidina

10 Se lavó KH (6,29 g, 47,0 mmol, al 30% en aceite mineral) con hexano bajo una atmósfera de argón. Se sustituyó el hexano por THF (62,7 ml, 18,8 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió en porciones 2-bromofenol (2,00 ml, 18,8 mmol) lentamente a 0°C. Se calentó la reacción hasta TA y se formó una suspensión blanca. Tras 15 min, cesó el burbujeo y se añadió en porciones 2-cloro-5-nitropirimidina (3,00 g, 18,8 mmol) a TA y se formó una mezcla de color marrón. Tras 15 min, CCF mostró que la reacción era completa y se formó un nuevo producto polar. Se usaron agua y/o disolventes alcohólicos en cantidades mínimas durante el tratamiento final de la reacción. Se hizo pasar el material de reacción bruto a través de un lecho de Celite, lavando con THF bajo una atmósfera de nitrógeno. Se recomienda precaución para no permitir que se seque el lecho de Celite ya que el KH es inflamable y puede quemarse produciendo un incendio. Se transfirió inmediatamente la torta de Celite húmeda a un matraz de fondo redondo que contenía THF. Se extinguió el KH en exceso con agua lentamente bajo atmósfera de argón. Se concentró el filtrado proporcionando un sólido amarillo. ¹H-RMN mostró principalmente el producto, 2-(2-bromofenoxi)-5-nitropirimidina. EM Calc. para C₁₀H₆BrN₃O₃: [M]⁺ = 295; Hallado: [M+H]⁺ = 296, [M+2H]⁺ = 297.

20 Etapa 2. 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-5-amina

25 A una disolución de 2-(2-bromofenoxi)-5-nitropirimidina (5,30 g, 17,9 mmol) en DMF (35,8 ml, 17,9 mmol) se le añadió cloruro de estaño (II) (17,0 g, 89,5 mmol) y agua (4,48 ml, 17,9 mmol). Se sonicó la reacción durante 15 min y volvió de color rojo intenso y de naturaleza exotérmica. Se agitó la reacción a TA. Tras 4 h, se diluyó la reacción con EtOAc, se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con NaOH al 10%. Precipitó un residuo de estaño de la disolución. Se diluyó la reacción con EtOAc. Se permitió que sedimentase la suspensión. Se decantó la fase orgánica y se hizo pasar a través de un embudo filtrante con placa porosa. Se repitió este procedimiento dos veces más para extraer producto en la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica, que contenía el producto, con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 90:10. Tras la concentración de las fracciones de producto, se disolvió/suspendió el sólido marrón resultante en DCM, se lavó con agua para eliminar la DMF, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvo el sólido amarillo, 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-5-amina. EM Calc. para C₁₀H₈BrN₃O: [M]⁺ = 265. Hallado: [M+H]⁺ = 266, [M+2H]⁺ = 267.

Etapa 3. N-(2-(2-bromofenoxi)pirimidin-5-il)-4-fenilftalazin-1-amina

35 Se pusieron 2-(2-bromofenoxi)pirimidin-5-amina (3,01 g, 11,3 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (2,72 g, 11,3 mmol) y butan-2-ol (56,6 ml, 11,3 mmol) en un tubo sellado. Se selló el recipiente de reacción y se calentó la mezcla hasta 120°C. Tras 1,5 h, CL-EM mostró principalmente producto como [M+H]⁺ = 470 y una pequeña cantidad de material de partida de bromo. Se le añadió 200 mg de ftalazina. Tras otras 3,5 h, se enfrió la reacción hasta TA. Se añadió hexano para permitir que precipitasen sólidos amarillos. Se filtraron los sólidos amarillos y se recristalizaron con DCM y hexanos. Se secaron los sólidos de color marrón oscuro resultantes a vacío durante la noche, proporcionando el producto, N-(2-(2-bromofenoxi)pirimidin-5-il)-4-fenilftalazin-1-amina.

Se concentró el filtrado y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 90:10. Se concentraron las fracciones de producto proporcionando una segunda recogida del compuesto del título como un sólido marrón. EM Calc. para C₂₄H₁₆BrN₅O: [M]⁺ = 469; Hallado: [M+H]⁺ = 470, [M+2H]⁺ = 471.

45 Etapa 4. 4-fenil-N-(2-(2-(piridin-4-il)fenoxi)pirimidin-5-il)ftalazin-1-amina

50 En un tubo sellado purgado con argón, se añadieron N-(2-(2-bromofenoxi)pirimidin-5-il)-4-fenilftalazin-1-amina (150 mg, 319 μmol), ácido piridin-4-ilborónico (157 mg, 1,27 μmol), Pd(DPPF)Cl₂ (47 mg, 64 μmol), carbonato de sodio (239 μl, 478 μmol) y 1,4-dioxano (1,60 ml, 319 μmol). Se agitó la reacción a TA durante 5 min. Se selló el tubo y se calentó hasta 100°C durante 18 h. Tras 16 h, se enfrió la reacción hasta TA, se diluyó con EtOAc y 10 ml de agua. Se extrajo el producto en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando

DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 60:40. Se disolvió el sólido de color marrón claro resultante en 15 ml de DCM, se eliminó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. EM Calc. para C₂₉H₂₀N₆O: [M]⁺ = 468. Hallado: [M+H]⁺ = 469.

Ejemplo 469 (Ejemplo de referencia)

5 Síntesis de N-(4-(3-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

Etapa 1. N-(4-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

10 Bajo una atmósfera de argón, se disolvieron 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (390 mg, 2,34 mmol) y ácido 2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-ilborónico (1,01 g, 2,34 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15,6 ml, 2,34 mmol) en un tubo de ensayo de tapa roscada. Se añadió carbonato de sodio (4,67 ml, 9,34 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₄ (0,270 g, 0,234 mmol). Se purgó el tubo con argón, se selló y se calentó hasta 85°C. Tras 3 h, CL-EM mostró principalmente el producto, quedando una pequeña cantidad de material de partida. Se le añadió 100 mg de diclorofluoropirimidina, y se agitó la reacción durante la noche. Tras 22 h, CL-EM mostró conversión completa en el producto. Se añadió agua. Se extrajo el producto con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se añadió hexano al residuo. Precipitó un sólido de color tostado y se retiró por filtración con ayuda de hexano. Se purificó el producto usando una cromatografía en columna ISCO sobre gel de sílice eluyendo con DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 80:20 y se obtuvo como un sólido amarillo, N-(4-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (1,13 g, rendimiento del 93%). EM Calc. para C₂₉H₁₈ClFN₆O: [M]⁺ = 520. Hallado: [M+1]⁺ = 521.

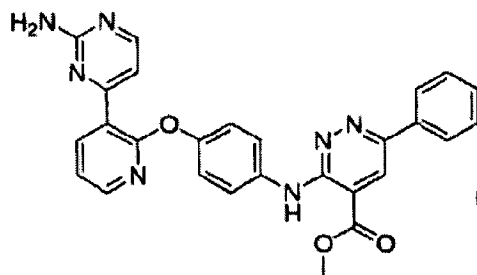
Etapa 2. 5-fluoro-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butilo

20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en Garnier, E.; Andoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Leuret, B.; Guillaumet, G. J. Org. Chem. 2004, 69, 7809. Se añadieron Xantphos (281 mg, 486 μmol) y 1,4-dioxano (12151 μl, 2430 μmol) en un tubo sellado. Se purgó el tubo con argón, luego se añadió acetato de paladio (II) (55,0 mg, 243 μmol). Se agitó la mezcla bajo argón durante 10 min. En un tubo sellado separado, se añadieron N-(4-(3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina (1,27 mg, 2,43 mmol), carbamato de terc-butilo (712 mg, 6,08 mmol), carbonato de potasio (10,1 g, 72,9 mmol) y 1,4-dioxano (12,2 ml, 2,43 mmol). Luego se añadió la disolución de Pd(OAc)₂/Xantphos mediante una jeringa. Se calentó la mezcla resultante hasta 110°C bajo argón con agitación vigorosa. Tras 3,5 h, CL-EM mostró principalmente el producto a 1,793 min como [M+H]⁺ = 602 y producto sin Boc a 1,602 min como [M+H]⁺ = 502. Se enfrió la reacción hasta TA, se diluyó con DCM, se hizo pasar a través de un lecho de Celite y gel de sílice (1 cm de grueso cada uno) con ayuda de DCM y un poco de MeOH. Se concentró el filtrado proporcionando 5-fluoro-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butilo, con el que se continuó sin purificación adicional. EM Calc. para C₃₄H₂₈FN₇O₃: [M]⁺ = 601. Hallado: [M+1]⁺ = 602.

Etapa 3. N-(4-(3-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina

35 En un matraz de fondo redondo, se disolvió 5-fluoro-4-(2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-il)pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,46 g, 2,43 mmol) en DCM (4,86 ml, 2,43 mmol). Se añadió TFA (749 μl, 9,72 mmol) a TA. Se agitó la reacción a TA. Tras 20 min, CL-EM mostró principalmente material de partida. Se añadió 1 ml de TFA y se permitió que agitase la reacción a TA durante la noche. Tras 16 h, se concentró la reacción y se disolvió el residuo en DCM. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se neutralizó con NaOH 2 N. A pH = 5-7, precipitó el producto como un sólido blanco. A pH > 7, el producto se disuelve en DCM. Se filtró el precipitado con la ayuda de DCM. Se dejó aparte el producto sólido, mientras se concentraba el filtrado. Se diluyó el residuo con un poco de DCM. Se añadió agua. Se añadió éter y se trituró toda la disolución para precipitar producto adicional. Se retiró por filtración el sólido con ayuda de Et₂O. Se combinó esta recogida con la primera recogida de sólido. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre 120 g de gel de sílice usando DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 70:30. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron, proporcionando un sólido blanquecino, que se trituró en Et₂O. Se retiró por filtración el sólido amarillo resultante con ayuda de Et₂O y se secó al aire. Se purificaron adicionalmente los sólidos mediante RPLC en Gilson ácido. Sólo se combinaron las fracciones que contenían el producto, se diluyeron con DCM y se lavaron con NaHCO₃ sat. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró proporcionando N-(4-(3-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenil)-4-fenilftalazin-1-amina. EM Calc. para C₂₉H₂₀FN₇O: [M]⁺ = 501. Hallado: [M+1]⁺ = 502.

50 Ejemplo 470



(Ejemplo de referencia)

Síntesis de 3-((4-((3-(2-amino-4-pirimidinil)-2-piridinil)oxi)fenil)amino)-6-fenil-4-piridazincarboxilato de metilo

Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(dimetilamino)piridina (5,4 mg, 44 μmol), ácido 3-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)-6-fenilpiridazin-4-carboxílico (210 mg, 440 μmol), metanol (53 μl , 1319 μmol) y 1,3 ml de DCM. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (100 mg, 484 μmol) disuelta en 1,3 ml de DCM. Se permitió que se calentase la mezcla heterogénea hasta TA y se agitó durante 4 h. Se le añadió 1,3 ml de DMF y se agitó la reacción a TA durante 72 h. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, lavando con DCM. Se concentró el filtrado dos veces en tolueno para eliminar la DMF en exceso. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, MeOH al 0-10%/dDCM. Se realizó purificación adicional mediante cromatografía de fase inversa, de Gilson, acetonitrilo al 5-75%/el 0,1% de TFA a lo largo de 14 min proporcionando 3-(4-(3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-iloxi)fenilamino)-6-fenilpiridazin-4-carboxilato de metilo de manera limpia como un sólido amarillo brillante. EM m/z = 492 [M+H]⁺. Calc. para C₂₇H₂₁N₇O₃: 491,50.

Ejemplo 471

Síntesis de 3-cloro-4-metoxi-6-fenilpiridazina:

Se sintetizó 3,4-dicloro-6-fenilpiridazina a partir de ácido γ -oxobencenobutanoico y 1-(fenilmetil)hidrazina en 2 etapas según un procedimiento de Sircar (Sircar, I. J. Het. Chem. 1983, 20, 1473-1476.) Se combinó 3,4-dicloro-6-fenilpiridazina (100 mg, 0,44 mmol) con metóxido de sodio (1,1 ml de una disolución 0,50 M en metanol, 0,55 mmol, 1,25 equiv.) y metanol (296 μl , 1,5 M) en un tubo resellable y se calentó hasta 65°C durante 1 hora. Se evaporó el metanol a vacío y se añadió agua al residuo. Se extrajo la mezcla con DCM, se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando 3,4-dimetoxi-6-fenilpiridazina y 3-metoxi-4-cloro-6-fenilpiridazina, el compuesto del título, como un sólido.

Ejemplo 472

Síntesis de 7-cloro-4-fenilfuro[3,2-d]piridazina

Etapa 1. N-terc-butilfuran-2-carboxamida

A una suspensión espesa de ácido furan-2-carboxílico (10,0 g, 89 mmol) en 100 ml de DCM a 0°C bajo nitrógeno se le añadió DMF (0,069 ml, 0,89 mmol) y cloruro de oxalilo (9,9 ml, 112 mmol) lentamente en pequeñas porciones a lo largo de 5 min. Se permitió que se calentase la reacción hasta la temperatura ambiental. Tras 3 h, se concentró la disolución transparente a vacío y se disolvió el aceite resultante en 75 ml de THF y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de terc-butilamina (28 ml, 268 mmol) en 25 ml de THF a lo largo de 1 h. Se permitió que se terminase el baño y la suspensión espesa se agitó a lo largo del fin de semana. Se concentró la reacción a vacío y se repartió entre NaOH 1 N y DCM. Se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío dando N-terc-butilfuran-2-carboxamida como un sólido blanco. EM m/z = 168 [M+H]⁺. Calc. para C₉H₁₃NO₂: 167,2.

Etapa 2. 3-benzoil-N-terc-butilfuran-2-carboxamida

A una disolución en agitación de N-terc-butilfuran-2-carboxamida (1,8 ml, 12 mmol) en 100 ml de DME bajo argón a -78°C se le añadió terc-butil-litio, disolución 1,7 M en pentano (14 ml, 24 mmol) lentamente gota a gota a lo largo de 5 min. Se permitió que agitase la mezcla de reacción heterogénea durante 1 h, punto en el que se añadió una disolución de N-terc-butilfuran-2-carboxamida (1,8 ml, 12 mmol) en 10 ml de DME a lo largo de 5 min, gota a gota. Tras 15 min, se retiró el baño y se permitió que se calentase la reacción hasta la temperatura ambiental. Se extinguió la reacción mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice, ISCO, 80 g, EtOAc al 0-40%/hexanos a lo largo de 33 min dando un producto semisólido. Se trituró este material 3 x hexanos dando 3-benzoil-N-terc-butilfuran-2-carboxamida como cristales blancos. EM m/z = 272 [M+H]⁺. Calc. para C₁₆H₁₇NO₃: 271,3.

Etapa 3. Ácido 3-benzoilfuran-2-carboxílico

5 A una suspensión espesa de 3-benzoil-N-terc-butilfuran-2-carboxamida (0,863 g, 3,18 mmol) en 4 ml de dioxano y 3 ml de agua se le añadió ácido sulfúrico (1,02 ml, 19,1 mmol). Se selló la mezcla y se calentó hasta 120°C durante un total de 48 h. Se le añadió 3,0 equiv. adicionales de H₂SO₄ y se calentó la reacción durante 8 h. Se enfrió la reacción y se repartió entre agua y DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM (4x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando ácido 3-benzoilfuran-2-carboxílico como un producto semisólido marrón. Se continuó con este material sin purificación adicional. EM m/z = 217 [M+H]⁺. Calc. para C₁₂H₈O₄: 216,2.

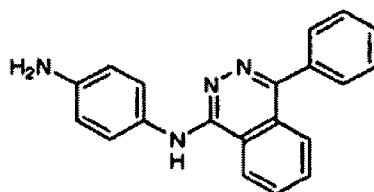
Etapa 4. 4-fenilfuro[3,2-d]piridazin-7-ol

10 Se calentó hasta 100°C una disolución de color marrón de ácido 3-benzoilfuran-2-carboxílico (0,770 g, 3,56 mmol) e hidrazina anhidra (0,568 ml, 17,8 mmol) en un tubo sellado durante aproximadamente 72 h. Se enfrió la reacción y se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NH₄Cl ac. sat. y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando 4-fenilfuro[3,2-d]piridazin-7-ol con el que se continuó sin purificación adicional. EM m/z = 213 [M+H]⁺. Calc. para C₁₂H₈N₂O₂: 212,2.

Etapa 5. Cloro-4-fenilfuro[3,2-d]piridazina

15 Se calentó una suspensión espesa de 4-fenilfuro[3,2-d]piridazin-7-ol (0,327 g, 1,5 mmol) y piridina (0,38 ml, 4,6 mmol) en 5 ml de POCl₃ con un condensador de reflujo refrigerado por agua con tubo de secado hasta 130°C durante 3 h. Se enfrió la disolución de color marrón y la reacción se consideró completa mediante CL-EM. Se vertió la reacción sobre hielo con agitación. Se neutralizó la disolución con NaOH 6 N y hielo para controlar la temperatura. Se extrajo la mezcla resultante en DCM (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se adsorbió el sólido sobre 2 g de gel de sílice a partir de DCM/MeOH y se secó. Se purificó el material mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20%/DCM dando 7-cloro-4-fenilfuro[3,2-d]piridazina como un sólido blanquecino. EM m/z = 231 [M+H]⁺. Calc. para C₁₂H₇ClN₂O: 230,7.

Ejemplo 473



25

Síntesis de N1-(4-fenilfthalazin-1-il)benzene-1,4-diamina

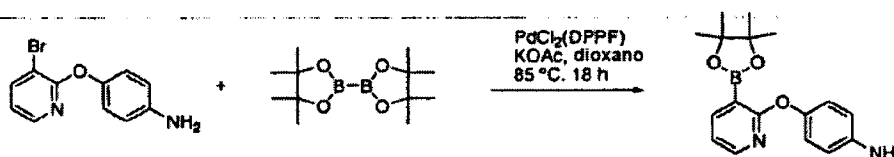
30 Se trataron benzene-1,4-diamina (0,337 g, 3,12 mmol) y 1-cloro-4-fenilfthalazina (0,500 g, 2,08 mmol) con 7,5 ml de 2-BuOH en un tubo sellado y se calentó hasta 110°C. La reacción se convirtió rápidamente en una masa amarilla, sólida. Tras varias horas, se enfrió la reacción y se diluyó con agua. Luego se repartió la suspensión espesa entre DCM y NaOH 1 N. Se extrajo la fase acuosa en DCM (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice, ISCO, 40 g, MeOH al 0-10%/MC dando N1-(4-fenilfthalazin-1-il)benzene-1,4-diamina como un sólido marrón anaranjado. EM m/z = 313 [M+H]⁺. Calc. para C₂₀H₁₆N₄: 312,4.

Ejemplo 474

Síntesis de 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)benzenamina

40 Se añadieron 3-bromo-2-cloropiridina (10,3 g, 53,4 mmol), 4-aminofenol (7,00 g, 64,1 mmol), carbonato de cesio (34,8 g, 107 mmol) y DMSO (53 ml, 53,4 mmol) en un tubo de presión. Se tapó el tubo y se puso en un baño de aceite precalentado a 130°C. Tras 16 h, se agitó la mezcla de reacción y se enfrió en hielo-agua. Se añadió agua lentamente a la mezcla y precipitó el producto como un sólido gris. Se lavaron los sólidos con agua, se secaron a vacío a TA proporcionando 4-(3-bromopiridin-2-iloxi)benzenamina. EM Calc. para C₁₁H₉BrN₂O: [M]⁺ = 264. Hallado [M+H]⁺ = 265.

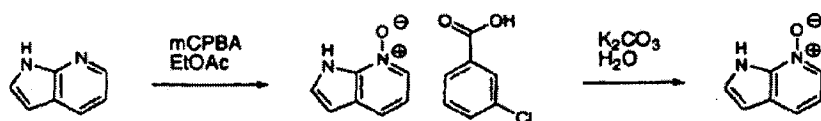
Ejemplo 475



Síntesis de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilo)piridin-2-ilo)benzenamina

En un tubo sellado, se añadió 4-(3-bromopiridin-2-ilo)benzenamina (5,38 g, 20,0 mmol), 1,4-dioxano (101 ml, 20,0 mmol) y acetato de potasio (6,00 g, 61,0 mmol). Se purgó el tubo con argón. Luego se añadieron PdCl₂(DPPF) (0,700 g, 1,00 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13,0 g, 53,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 h a ta hasta que se formó una disolución de color marrón intenso. Luego se puso el tubo de reacción en un baño de aceite precalentado a 85°C. Tras 18 h, se enfrió la reacción hasta ta y se hizo pasar a través de un lecho de Celite con ayuda de EtOAc para eliminar las impurezas negras. Se concentró el filtrado dando un aceite marrón. Se puso el aceite a vacío a lo largo del fin de semana y se convirtió en un sólido de 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilo)benzenamina. EM Calc. para C₁₇H₂₁BN₂O₃: [M]⁺ = 312. Hallado: [M+H]⁺ = 313.

Ejemplo 476



Síntesis de 1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el documento WO2003082289A1. Se enfrió hasta 0°C una disolución de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (10,0 g, 84,6 mmol) en EtOAc (846 ml, 84,6 mmol). A la disolución fría se le añadió una disolución de mCPBA (103 mmol, 23,1 g, puro al 77%) en 53 ml de EtOAc a lo largo de un periodo de 1,5 h. Se le añadió 100 ml adicionales de EtOAc para diluir la reacción. Se lavó el material residual de mCPBA en la mezcla de reacción mediante una porción adicional de EtOAc (25 ml). Precipitó una cantidad considerable de sólido de la disolución. Se calentó hasta ta la disolución resultante y se permitió que agitase a TA durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se filtró la suspensión espesa resultante para recoger el N-óxido como la sal del ácido meta-clorobenzoico. Se lavó el sólido con EtOAc adicional y se secó a vacío. Se obtuvo el producto, sal de mCBA de 1-óxido de 1H-pirrol[2,3-b]piridina como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN en MeOH deuterado indicó predominantemente la sal de mCBA del N-óxido.

Se trató la sal de mCBA con base acuosa para liberar el N-óxido. Se trató una suspensión espesa de la sal de mCBA del N-óxido (35,5 g, 265 mmol) en 149 ml de agua desionizada a 15°C con cantidad suficiente de disolución acuosa que contenía el 30% en peso de carbonato de potasio (11,0 g, 79,4 mmol) para elevar el pH de la suspensión espesa a entre 9,5 y 10,5. Se añadió agua adicional (74 ml) a la mezcla mientras que se mantenía la temperatura a entre 15°C y ta durante 2 h. Se enfrió la suspensión espesa hasta 0°C durante 5 h, y luego se filtró para recuperar el precipitado. Se lavó el precipitado con agua y se secó proporcionando el producto de N-óxido blanco, 1-óxido de 1H-pirrol[2,3-b]piridina. ¹H-RMN (Bruker, 400 MHz, CD₃OD) δ: 8,23 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

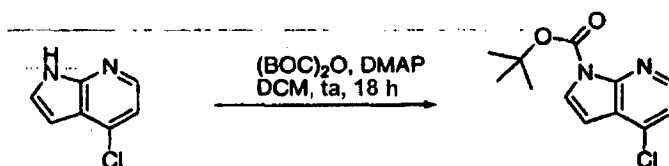
Ejemplo 477



Síntesis de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el documento WO2003082289A 1. Se calentó hasta 50°C una disolución de N-óxido de azaindol (6,82 g, 51,0 mmol) en DMF (36,0 ml, 470 mmol). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (11,0 ml, 137 mmol) a la disolución calentada a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción a de 65 a 75°C. Se calentó la mezcla resultante a 68-77°C hasta que la reacción se consideró completa mediante RPLC. El tiempo total de reacción fue de 4 horas. Se enfrió la reacción hasta ta y se extinguió con agua (10 ml). Se enfrió la mezcla hasta 5°C. Se añadió disolución de NaOH 10 N para elevar el pH de la disolución hasta 7. Se calentó hasta ta la suspensión espesa resultante, se agitó durante 1 h, y luego se filtró para recoger el producto. Se lavó el producto con agua adicional y se secó a vacío. Se recogió un sólido de color ladrillo, 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina. ¹H-RMN (Bruker, 400 MHz, DMSO-d₆) 12,0 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

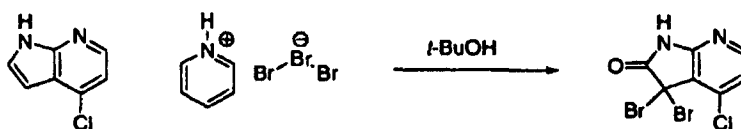
Ejemplo 478



Síntesis de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una disolución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,00 g, 19,7 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,20 g, 9,83 mmol), diclorometano (67,8 ml, 19,7 mmol) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,72 g, 21,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a ta bajo nitrógeno. Tras 18 h, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La realización de cromatografía en columna ISCO sobre gel de sílice usando hex.:EtOAc 90:10 proporcionó el producto como un aceite incoloro. Se puso el aceite en el horno de vacío durante la noche para eliminar el EtOAc. Se formó un sólido blanco, 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo lentamente a vacío. EM Calc. para C₁₂H₁₃ClN₂O₂: [M]⁺ = 252. Hallado: [2M+Na]⁺ = 527.

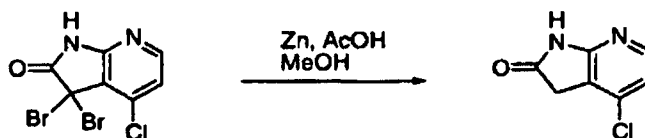
Ejemplo 479



Síntesis de 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

15 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el documento WO2001046196A1. A una suspensión en agitación de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,00 g, 13,1 mmol) en t-BuOH (131 ml, 13,1 mmol) se le añadió tribromuro de piridinio (14,1 g, 44,2 mmol) en pequeñas porciones. Se agitó la disolución a ta durante 2 h. Tras 3 h, CL-EM mostró producto y producto monobromado. Se le añadió 5,00 g de tribromuro de piridinio. Tras 20 1,5 h, CL-EM mostró principalmente producto y tribromuro de piridinio en exceso. Tras otras 0,5 h, se añadió agua y se diluyó el conjunto con EtOAc hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La trituración del producto bruto con hexanos dio un sólido naranja. ¹H-RMN confirmó el producto, 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (4,07 g, rendimiento del 95%). El producto era insoluble en DCM y CHCl₃. EM Calc. para C₇H₃Br₂ClN₂O: [M]⁺ = 324. Hallado: [M+H]⁺ = 325, [M+3H]⁺ = 327.

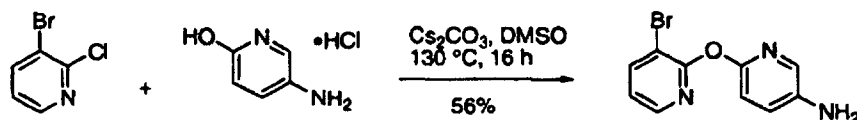
Ejemplo 480



Síntesis de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el documento WO2001046196A1. Se agitó a ta una mezcla de 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (4,07 g, 12,5 mmol), polvo de zinc (8,15 g, 125 mmol), AcOH (54,2 ml, 12,5 mmol) y MeOH (54,2 ml, 12,5 mmol). Tras 3 h, se hizo pasar la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite con ayuda de EtOAc. Luego se diluyó el filtrado con salmuera. Se extrajo el conjunto con EtOAc. Se lavó además la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 70:30. Se concentraron las fracciones que contenían el producto. Se obtuvo un sólido algodonoso blanco, 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona. EM Calc. para C₇H₅ClN₂O: [M]⁺ = 168. Hallado: [M+H]⁺ = 169.

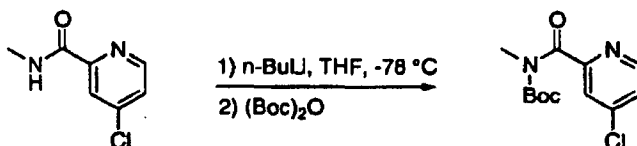
Ejemplo 481



Síntesis de 6-(3-bromopiridin-2-iloxi)piridin-3-amina

Se añadieron 3-bromo-2-cloropiridina (7,27 g, 37,8 mmol), 5-aminopiridin-2-ol (4,99 g, 45,3 mmol), carbonato de cesio recién molido (36,9 g, 113 mmol) y DMSO (37,8 ml, 37,8 mmol) en un recipiente de presión de fondo redondo de vidrio equipado con una barra de agitación. Se selló el recipiente y se puso en un baño de aceite precalentado a 130°C. Tras 18 h, se diluyó la reacción con EtOAc (4x250 ml) y se sonicó toda la disolución. Tras sedimentarse el sólido, se decantó la disolución superior a través de un lecho de Celite y gel de sílice (cada capa era de 1 cm). Se repitió este procedimiento para el residuo de sal que quedó en el matraz para retirar el producto y el DMSO de la sal. Se concentró el filtrado dando un aceite que incluía el producto y DMSO. Se extrajo el producto con EtOAc (3x300 ml) y DCM (1x100 ml). Se lavaron las fases de EtOAc y DCM por separado con una cantidad mínima de salmuera. Se secaron las fases orgánicas por separado sobre una cantidad mínima de MgSO₄. Se retiró por filtración el MgSO₄, y se combinaron y se concentraron los filtrados. Se obtuvo un sólido de color verde claro, húmedo. Se trituró el sólido con hexanos. Se retiró por filtración el sólido, se recogió y se secó a vacío. Se recogió el producto, 6-(3-bromopiridin-2-iloxi)piridin-3-amina como sólidos de color tostado. Se obtuvo un segundo lote a partir del filtrado. Se concentró el filtrado dando un aceite. Se purificó el aceite mediante cromatografía en columna ISCO usando DCM:(DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:1) 90:10. Se obtuvo un sólido de color amarillo claro, se secó a vacío, y se le dio una ID de muestra: se obtuvo un sólido de color verde, húmedo, se secó a vacío. EM Calc. para C₁₀H₈BrN₃O: [M]⁺ = 265. Hallado [M+1]⁺ = 266.

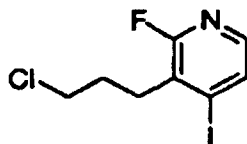
Ejemplo 482



20 Síntesis de 4-cloropicolinoil(metil)carbamato de terc-butilo

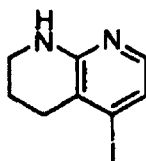
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en las referencias: Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13398. (b) Diaz, D. D.; Finn, M. G. Org. Lett. 2004, 6, 43. (c) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhon, P.; Wang, Q.; Zhang, H. J. Org. Chem. 2004, 69, 3735). Se enfrió una disolución de 4-cloro-N-metilpicolinamida (1,00 g, 5,86 mmol) en THF (11,7 ml, 5,86 mmol) hasta -78°C. Luego se añadió gota a gota n-BuLi (2345 µl, 5862 µmol) en THF a -78°C. Se formó una suspensión espesa de color amarillo en 5 min. Se agitó la suspensión a -78°C durante 30 min, luego se calentó hasta 0°C, se agitó a esta temperatura durante 10 min y se enfrió de vuelta a -78°C. Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (2,30 mg, 10,6 mmol) en 5 ml de THF. Se agitó la reacción a -78°C durante 0,5 h y a 0°C durante 20 min, y se calentó hasta ta durante 10 min. CL-EM mostró producto a 2,231 min compuesto por [M]⁺, [M+Na]⁺, [2M+Na]⁺; y material de partida a 1,631 min en una razón de 1:3. Tras 20 min, CL-EM mostró más producto formado. Se agitó la reacción a ta durante 2 días. Tras 2 días, CL-EM mostró producto:material de partida 1:1. Se detuvo la reacción. Se extrajo el conjunto con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante la realización de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hex.:EtOAc 80:20. ¹H-RMN mostró principalmente producto. Se recogió el producto, 4-cloropicolinoil(metil)carbamato de terc-butilo (849 mg, rendimiento del 54%) como un sólido de color amarillo claro. EM Calculado para C₁₂H₁₅ClN₂O₃: [M]⁺ = 270. Hallado [2M+Na]⁺ = 563.

Ejemplo 483



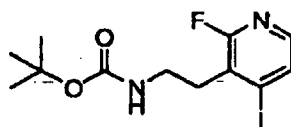
Síntesis de 3-(3-cloropropil)-2-fluoro-4-yodopiridina

40 A una disolución a -78°C de 2-fluoro-3-yodopiridina (186 mg, 834 µmol) en tetrahidrofurano (4171 µl, 834 µmol) se le añadió una disolución de LDA 2 M (500 µl, 1,00 mol) en heptano/THF a -78°C. Tras 1 h a -78°C, se añadió 1-cloro-3-yodopropano (512 mg, 2,50 mmol) en 0,5 ml de THF a la disolución aniónica lentamente a -78°C. Tras 30 min a -78°C, se calentó la reacción hasta ta y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante la realización de una cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hex.:EtOAc 95:05. Se concentraron las fracciones que contenían el producto. ¹H-RMN mostró producto, 3-(3-cloropropil)-2-fluoro-4-yodopiridina. Se recogió una mezcla de sólido/líquido de color amarillo claro. EM Calc. para C₈H₈ClFIN: [M]⁺ = 299. Hallado: [M+H]⁺ = 300. EMAR Calc. para C₈H₈ClFIN: [M]⁺ = 298,9447. Hallado: [M+H]⁺ = 299,9752. P.f. = 24-25°C.

Ejemplo 484

Síntesis de 5-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

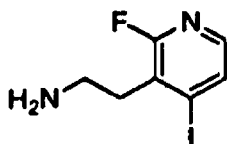
5 Se añadieron 3-(3-cloropropil)-2-fluoro-4-yodopiridina (3,31 g, 11 mmol), hidróxido de amonio (71 ml, 20 ml, 553 mmol, 28,0-30,0%), acetato de amonio (12 g, 155 mmol), yoduro de potasio (3,9 g, 23 mmol), carbonato de potasio (7,6 g, 55 mmol) y DMF (22 ml, 11 mmol) en un tubo sellado. Se selló el tubo y se puso en un baño de aceite a 60°C. Tras 7 h, se enfrió la reacción hasta ta. Se formaron cristales incoloros. Se diluyó la reacción con EtOAc. Se extrajo la fase orgánica con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hex. y hex.:EtOAc 70:30. Se obtuvo una suspensión. Se diluyó esta suspensión con DCM, se lavó con agua para eliminar la DMF, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido blanquecino. ¹H-RMN mostró principalmente producto, 5-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina. Se continuó con este material en la siguiente etapa. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,90 (s a, 1H), 3,39. P.f. = 117-118°C.

Ejemplo 485

15

Síntesis de 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo

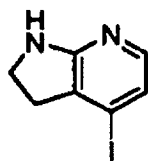
A una disolución a -78°C de 2-fluoro-3-yodopiridina (7,61 g, 34,1 mmol) en tetrahidrofurano (171 ml, 34,1 mmol) se le añadió una disolución de LDA 2 M (20,5 ml, 41,0 mmol) en heptano/THF a -78°C. Tras 1 h 20 min a -78°C, se añadió sulfamidato (9,90 g, 44,4 mmol) en 80 ml de THF a la disolución aniónica lentamente a -78°C a lo largo de 10 min. 20 Tras 30 min, se calentó la reacción hasta ta y se agitó la reacción durante la noche. Se evaporó el disolvente y se diluyó el residuo con 70 ml de agua y se trató con HCl 6 N hasta que el pH = 1. Tras 1,5 h, se retiró una alícuota, se diluyó con EtOAc, y se neutralizó con NaHCO₃ sat. CL-EM de la fase orgánica mostró 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo a 2,250 min como [M+H]⁺ = 367. Tras 2 h, se enfrió la reacción hasta 0°C, se le añadió 25 100 ml de DCM, y se neutralizó el conjunto lentamente con NaHCO₃ sat. y NaHCO₃ sólido hasta pH = 7. Se extrajo el producto con DCM (3x100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hex.:EtOAc 80:20 para recoger el producto. Un aceite amarillo viscoso se convirtió en un sólido de color tostado claro. ¹H-RMN mostró principalmente producto, 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo. EM Calc. para C₁₂H₁₆FIN₂O₂: [M]⁺ = 366. Hallado: [M+H]⁺ = 367. EMAR Calc. para C₁₂H₁₆FIN₂O₂: [M]⁺ = 366,0313. Hallado: [M+H]⁺ = 367,0324.

30 Ejemplo 486

Síntesis de 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanamina

35 Se añadió TFA (0,677 ml, 8,79 mmol) en una disolución de 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1,61 g, 4,40 mmol) en DCM (6,28 ml, 4,40 mmol). Tras 4 h, CL-EM mostró principalmente material de partida. Se le añadió 1 ml de TFA. Tras 16 h, se diluyó la reacción con DCM, se neutralizó con NaHCO₃ sat. Se extrajo el producto con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando un sólido de color crema, 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanamina. EM Calc. para C₇H₈FIN₂: [M]⁺ = 266. Hallado: [M+H]⁺ = 267. EMAR Calc. para C₇H₈FIN₂: [M+H]⁺ = 266,9789. Hallado: [M+H]⁺ = 266,9802.

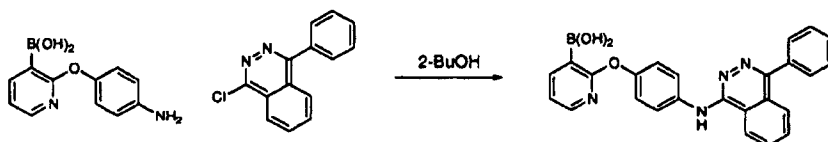
Ejemplo 487



Síntesis de 4-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridina

5 Se añadieron 2-(2-fluoro-4-yodopiridin-3-il)etanamina (666 mg, 2503 μmol), carbonato de potasio (727 mg, 5,26 mmol) y DMF (5,00 ml, 2,50 mmol) en un tubo sellado. Se selló el tubo y se puso en un baño de aceite a 60°C. Tras 23 h, se diluyó la reacción con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en 50 ml de DCM y se lavó con agua (3x30 ml) para eliminar la DMF. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido de color naranja oscuro (semilíquido). ^1H -RMN mostró principalmente el producto ciclado deseado, 4-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridina. EM Calc. para $\text{C}_7\text{H}_7\text{IN}_2$: $[\text{M}]^+ = 246$. Hallado: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 247$.

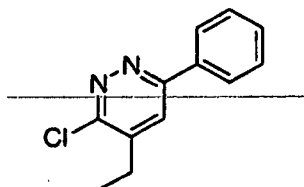
10 Ejemplo 488



Síntesis de ácido 2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-ilborónico

15 Se pusieron ácido 2-(4-aminofenoxi)piridin-3-ilborónico (478 mg, 2,08 mmol), 1-cloro-4-fenilftalazina (500 mg, 2,08 mmol) y butan-2-ol (4,16 ml, 2,08 mmol) en un tubo sellado. Se selló el recipiente de reacción y se calentó la mezcla hasta 100°C. Tras 1 h 45 min, se enfrió la reacción hasta ta. Se añadió hexano y se retiró por filtración con hexanos el sólido de color tostado precipitado. CL-EM de los sólidos indicó el producto, ácido 2-(4-(4-fenilftalazin-1-ilamino)fenoxi)piridin-3-ilborónico. EM Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BN}_4\text{O}$: $[\text{M}]^+ = 434$. Hallado: $[\text{M}+1]^+ = 435$.

Ejemplo 489

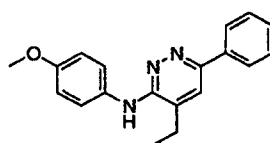


20 Síntesis de 3-cloro-4-etil-6-fenilpiridazina

25 Se cargó un matraz de fondo redondo con 3-cloro-4-metil-6-fenilpiridazina (5,0 g, 24 mmol) y 120 ml de THF bajo nitrógeno, y se enfrió la disolución hasta -78°C. Se le añadió diisopropilamido de litio, 2,0 M en heptano/THF/etilbenceno (15 ml, 29 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 5 min, seguido por TA durante 1 h. Se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,8 ml, 29 mmol), que se había hecho pasar a través de una capa de alúmina básica antes de su uso. Tras agitación a -78°C durante 5 min, se agitó la reacción a TA durante 0,5 h. Se añadió agua para extinguir la reacción y se concentró la mezcla y se repartió entre diclorometano y agua. Se separaron las fases y se extrajo la parte acuosa con DCM adicional. Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (del 100% de DCM a DCM/MeOH 95/5) proporcionando 3-cloro-4-etil-6-fenilpiridazina como un sólido de color tostado. EM $m/z = 219$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$: 218,68.

30

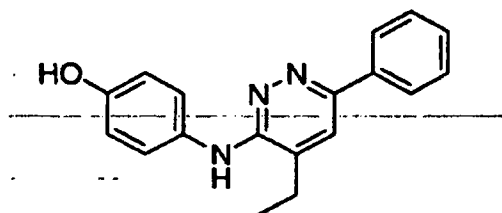
Ejemplo 490



Síntesis de 4-etil-N-(4-metoxifenil)-6-fenilpiridazin-3-amina

Se cargó un frasco de presión con 3-cloro-4-etil-6-fenilpiridazina (1,00 g, 4,57 mmol), 1,4-anisidina (0,526 ml, 4,57 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,105 g, 0,114 mmol), S-Phos (0,188 g, 0,457 mmol), terc-butóxido de sodio (0,615 g, 6,40 mmol) y 13,8 ml de tolueno. Se selló el frasco y se calentó la mezcla de reacción 100°C durante 1 h. Tras enfriamiento, se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua. Se secó la parte orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5%/DCM proporcionando 4-etil-N-(4-metoxifenil)-6-fenilpiridazin-3-amina como un sólido de color tostado. EM m/z = 306 [M+H]⁺. Calc. para C₁₉H₁₉N₃O: 305,37.

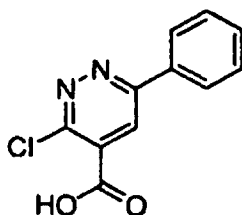
Ejemplo 491



10 Síntesis de 4-(4-etil-6-fenilpiridazin-3-ilamino)fenol

Se cargó un matraz de fondo redondo con 13,9 ml de AcOH:HBr 1:1 y 4-etil-N-(4-metoxifenil)-6-fenilpiridazin-3-amina (1,27 g, 4,16 mmol). Se dotó el matraz de un condensador de reflujo y se calentó a 140°C durante 4 h. Tras enfriamiento, se vertió la mezcla de reacción en hielo-agua y se llevó a pH neutro mediante la adición cuidadosa de Na₂CO₃ 2 M acuoso. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó a vacío proporcionando 4-(4-etil-6-fenilpiridazin-3-ilamino)fenol como un sólido de color tostado. EM m/z = 292 [M+H]⁺. Calc. para C₁₈H₁₇N₃O: 291,35.

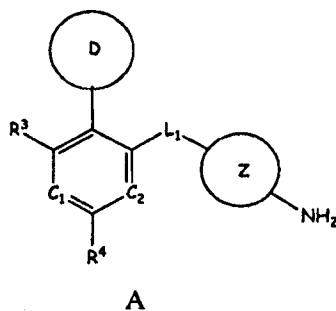
Ejemplo 492



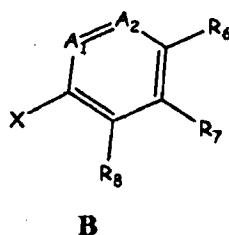
Síntesis de ácido 3-cloro-6-fenilpiridazin-4-carboxílico

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 56 ml de THF anhidro, se enfrió hasta -78°C y se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió butil-litio (2,5 M, 5770 µl, 14426 µmol), seguido por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2656 µl, 15737 µmol). Se calentó la mezcla hasta 0°C, se agitó a esa temperatura durante 0,5 h, luego se volvió a enfriar hasta -78°C. Se disolvió 3-cloro-6-fenilpiridazina (2,5 g, 13114 µmol) en un recipiente separado en THF caliente (~20 ml) y se añadió mediante una jeringa rápidamente y en porciones para evitar la precipitación. La mezcla se volvió de color rojo oscuro tras la adición y se agitó durante 0,5 h a -78°C. Se añadió dióxido de carbono (s) a un recipiente separado dotado de un tubo de secado y se conectó a la mezcla de reacción mediante tubos adicionales. Tras la exposición a dióxido de carbono (g), se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 10 min. Se extinguió la reacción mediante la adición de 25 ml de HCl conc. al 25%/THF y se permitió que se calentase hasta TA. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua. Se lavó la parte orgánica con NaHCO₃ 1 M dos veces. Se acidificó la parte acuosa cuidadosamente con HCl conc. tras lo cual precipitó el producto. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó proporcionando ácido 3-cloro-6-fenilpiridazin-4-carboxílico. EM m/z = 235 [M+H]⁺. Calc. para C₁₁H₇ClN₂O₂: 234,64.

La invención proporciona además métodos para preparar compuestos de fórmula I. Por ejemplo, y en una realización, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula I, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula A



con un compuesto de fórmula B



5 en las que C^1 , C^2 , D, L^1 , Z y R^{3-4} del compuesto de fórmula A y A^1 , A^2 y R^{6-8} del compuesto de fórmula B son tal como se definen en el presente documento, y X es un halógeno, para preparar un compuesto de fórmula I.

Aunque los ejemplos descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar compuestos de la fórmula I, pueden utilizarse otros métodos para preparar tales compuestos. En los procedimientos descritos en el presente documento, las etapas pueden realizarse en un orden alternativo y pueden estar precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales si es necesario.

10 Pueden usarse métodos que implican el uso de grupos protectores. Particularmente, si se protegen o necesitan protegerse uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, en la preparación de los compuestos de la invención, ya que no se pretende que participen en una reacción o transformación química específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores utilizados normalmente en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente sensibles a los reactivos y/o condiciones de reacción.

15 Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente ellos mismos, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, normalmente obtenida mediante solvolisis, reducción fotólisis u otros métodos de eliminación tales como mediante actividad enzimática, en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas. También debe apreciarse que los grupos protectores no deben estar presentes en los productos finales. Los expertos habituales en la técnica conocen, o pueden establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones descritas en el presente documento.

25 La protección de grupos funcionales mediante grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación (comúnmente denominadas "desprotección") se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales tales como J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York (1981), en *The Peptides*, volumen 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en *Methoden der Organischen Chemie (Métodos de química orgánica)*, Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.D. Jakubke y H. Jescheit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine (Aminoácidos, péptidos, proteínas)*, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea (1982) y en Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Química de los hidratos de carbono: monosacáridos y derivados)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

35 Los procedimientos pueden usar adicionalmente condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina y K_2CO_3), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o mantenerse *in situ*, con o sin purificación. En la técnica se conocen métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y gaseosa), extracción, destilación, trituración y HPLC de fase inversa, muchos de los cuales se utilizaron en los ejemplos anteriores. En la técnica se conocen condiciones de reacciones tales como temperatura, duración, presión

y atmósfera (gas inerte, ambiental) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

5 Todos los procedimientos de síntesis descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo o bien en ausencia o bien en presencia (habitualmente) de disolventes o diluyentes. Tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a, y deben poder disolver, los materiales de partida y otros reactivos usados. Los disolventes deben poder solubilizar parcial o completamente los reactantes en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en forma de H^+ . La capacidad del disolvente para permitir y/o influir sobre el avance o la velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y las propiedades del/de los disolvente(s), las condiciones de reacción incluyendo temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y concentración, y de los propios reactantes.

10 Los disolventes adecuados para llevar a cabo reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen agua; ésteres, incluyendo alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo, Et_2O y dimetil éter de etilenglicol o éteres cíclicos, por ejemplo, THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, incluyendo benceno, tolueno y xileno; alcoholes, incluyendo MeOH, EtOH, 1-propanol, IPOH, n- y t-butanol; nitrilos incluyendo CH_3CN ; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ y CCl_4 ; amidas de ácido incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF, H_2SO_4 y similares; anhídridos de ácido carboxílico, incluyendo anhídridos de ácido de alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, incluyendo ciclohexano, hexano, pentano e isopentano, y mezclas de estos disolventes, tales como combinaciones de disolventes puramente orgánicos, o combinaciones de disolventes que contienen agua por ejemplo, disoluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolventes también pueden usarse en el "tratamiento final" de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o aislamiento del/de los producto(s) de reacción, tal como en cromatografía.

15 La invención incluye adicionalmente formas de sal de compuestos de fórmula I. Pueden prepararse sales de un compuesto de la invención que tienen un grupo de formación de sal de manera convencional o de manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de la invención mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro) también puede convertirse en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo calentando como un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde $50^\circ C$ hasta $170^\circ C$, expulsándose una molécula del ácido por molécula de compuesto.

20 Las sales de ácido pueden convertirse habitualmente en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Sales de adición de ácido y de base adecuadas se describen adicionalmente en la sección definición en el presente documento.

25 Los materiales de partida de la invención o bien se conocen, están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse en analogía a, o según, métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Los grupos protectores, su introducción y eliminación se describieron anteriormente.

30 Los compuestos de la presente invención pueden tener, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas, mediante el tratamiento con un ácido o una base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por la liberación de las bases ópticamente activas de esas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Aún otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con reactivos quirales, tales como un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

35 Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas del doble enlace cis o trans o E o Z. Todas las

formas isoméricas de este tipo de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

Los sustituyentes en restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) pueden estar unidos a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden dibujarse no unidos a ningún átomo específico, mediante lo cual se pretende que estén unidos a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).

Las transformaciones químicas sintéticas, así como metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) descritas anteriormente y útiles en la síntesis de compuestos inhibidores descritos en el presente documento, se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las que se describen en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmula I) varían con el cambio estructural, en general, puede demostrarse actividad presentada por compuestos de fórmula I tanto *in vitro* como *in vivo*. Los siguientes ensayos farmacológicos a modo de ejemplo se han llevado a cabo con los compuestos según la invención. En resumen, se encontró que compuestos representativos de la invención inhibían la actividad de cinasa Aurora de manera selectiva o no selectiva, a dosis inferiores a 25 μ M. Esta actividad demuestra la utilidad de los compuestos en la profilaxis y el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, incluyendo cáncer, tal como se describe en el presente documento.

ENSAYOS HTRF DE CINASA AURORA

Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de Aurora A-TPX2:

El ensayo HTRF de Aurora A comienza con Aurora A en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado PLK. Se incuba la reacción durante aproximadamente 120 min. Se añaden reactivos de detección para extinguir la reacción. Estos agentes detienen la reacción diluyendo la enzima y quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Tras la adición, se incuba el ensayo durante la noche para permitir que se equilibren los reactivos de detección.

El ensayo HTRF de Aurora A comprende 1 μ l de compuesto en DMSO al 100%, 20 μ l de ATP y PLK biotinilado y 20 μ l de Aurora A-TPX2 KD GST para un volumen final de aproximadamente 41 μ l. La concentración final de PLK es de aproximadamente 1 μ M. La concentración final de ATP es de aproximadamente 1 μ M ($K_m(ap) = 1 \mu M \pm 0,1$) y la concentración final de Aurora A es de aproximadamente 5 nM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 60 mM pH 7,5, NaCl 25 mM, MgCl 10 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

Se extingue el ensayo y se detiene con 160 μ l de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón preparado a partir de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween 20 al 0,1%. A este tampón se le añade, antes de la lectura, estreptavidina-alofococianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,0005 mg/ml, y Ac europilado anti-fosfoPLK (Eu-anti-PLK) a una conc. final de 0,02 nM.

Se lee la placa de ensayo en un instrumento o bien Discovery o bien RubyStar. El eu-anti-PLK se excita a 320 nm y emite a 615 nm para excitar SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a su estrecha proximidad a Eu-anti-PLK debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-PLK libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

Los siguientes compuestos a modo de ejemplo 42-45, 48-58, 60-64, 67, 68, 70-84, 87-152, 155-162, 164-214 y 216-238 mostraron una actividad inhibidora promedio de menos de 10 μ M (C_{I50}) en el ensayo HTRF de cinasa Aurora A. Los siguientes compuestos a modo de ejemplo 43-45, 48-52, 54-58, 60, 61, 63-64, 67, 68, 70-84, 87-90, 92-108, 110-120, 122-123, 125-143, 145-152, 155-156, 158-162, 164-191, 193-214, 216-229, 231-233 y 235-238 mostraron una actividad inhibidora promedio de menos de 500 nM (C_{I50}) en el ensayo HTRF de cinasa Aurora A. Muchos de estos ejemplos mostraron una actividad inhibidora promedio de menos de 100 nM (C_{I50}) en el ensayo HTRF de cinasa Aurora A. El método de ejemplo F, los ejemplos 242-244, 468 y 469 mostraron cada uno una actividad promedio en el ensayo HTRF de cinasa Aurora A de menos de o igual a 100 nM. El método E, los ejemplos 241, 245 y 470 mostraron una actividad promedio en el ensayo HTRF de cinasa Aurora A de menos de o igual a 1,0 μ M. Los ejemplos seleccionados 246-460 mostraron una actividad promedio en el ensayo HTRF de cinasa Aurora A tal como sigue:

“+” representa una actividad (C_{I50}) en el intervalo de 2,5 μ M - 500 nM;

“++” representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

“+++” representa una actividad (CI_{50}) de menos de 100 nM.

Ensayo de cinasa mediante fluorescencia de resolución temporal homogénea (HTRF) de Aurora B:

5 El ensayo HTRF de Aurora B comienza con Aurora B en presencia de ATP que fosforila el péptido biotinilado histona H3. Se incuba la reacción durante aproximadamente 90 min. Se extingue la reacción mediante adición de reactivos de detección, que detienen la reacción diluyendo la enzima y quelando los metales debido a la presencia de EDTA. Tras la adición, se incuba el ensayo durante aproximadamente 60 min. para permitir que se equilibren los reactivos de detección.

10 El ensayo HTRF de Aurora B comprende 1 μ l de compuesto en DMSO al 100%, 20 μ l de ATP e histona H3 biotinilada y 20 μ l de Aurora B FL His para un volumen final de 41 μ l. La concentración final de histona H3 es de 0,1 μ M. La concentración final de ATP es de 23 μ M ($K_m(ap) = 23 \mu M \pm 2,6$) y la concentración final de Aurora B es de 400 pM. Las condiciones de tampón son tal como sigue: HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 5 mM, MgCl 0,5 mM, MnCl 0,5 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,05%.

15 Se extingue el ensayo y se detiene con 160 μ l de reactivo de detección. Los reactivos de detección son tal como sigue: tampón preparado a partir de Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM, EDTA 3 mM, BSA al 0,05%, Tween 20 al 0,1%. A este tampón se le añade, antes de la lectura, estreptavidina-alofocianina (SA-APC) a una conc. final en el ensayo de 0,001 mg/ml, y Ac europilado anti-fosfohistona H3 (Eu-anti-HisH3) a una conc. final de 0,064 nM.

20 Se lee la placa de ensayo en un instrumento o bien Discovery o bien RubyStar. El eu-anti-HisH3 se excita a 320 nm y emite a 615 nm para excitar SA-APC que a su vez emite a 655 nm. La razón de SA-APC a 655 nm (excitada debido a su estrecha proximidad al Eu-anti-HisH3 debido a la fosforilación del péptido) con respecto a Eu-anti-HisH3 libre a 615 nm proporcionará la fosforilación del sustrato.

25 Los siguientes compuestos a modo de ejemplo 42-58, 60-65, 67-84 87-152, 155-162, 164-214 y 216-238 mostraron una actividad inhibidora de menos de 10 μ M (K_i) en el ensayo HTRF de cinasa Aurora B. Los siguientes compuestos a modo de ejemplo 42-52, 54-58, 60-61, 63-65, 67-84, 87-152, 155-162, 164-214, 216-236 y 238 mostraron una actividad inhibidora de menos de 500 nM (CI_{50}) en el ensayo HTRF de cinasa Aurora B. Una amplia mayoría de estos ejemplos mostraron una actividad inhibidora promedio de menos de 200 nM (CI_{50}) en el ensayo HTRF de cinasa Aurora B. El método de ejemplo F, los ejemplos 242-244, 468 y 469 mostraron cada uno una actividad promedio en el ensayo HTRF de cinasa Aurora B de menos de o igual a 100 nM. El método E, los ejemplos 241, 245 y 470 mostraron una actividad promedio en el ensayo HTRF de cinasa Aurora B de menos de o igual a 1.0 μ M. Los ejemplos seleccionados 246-460 mostraron una actividad promedio en el ensayo HTRF de cinasa Aurora B tal como sigue:

“+” representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 2,5 μ M - 500 nM;

“++” representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

“+++” representa una actividad (CI_{50}) de menos de 100 nM.

35 Ensayo basado en células de cinasa Aurora

Ensayo de fosfo-histona de 1 hora con células HeLa

40 El propósito de este ensayo es someter a prueba el efecto inhibidor de compuestos de Aurora con respecto a la fosforilación de histona H3 en el contexto celular. Se siembran células HeLa (9×10^4 células HeLa/pocillo) en placas de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos de color negro y se incuban durante 40 horas antes de la adición de compuestos. Se diluyen en serie los compuestos en DMSO, seguido por dilución en MEM que contiene HEPES 10 mM; se añaden 10 μ l/pocillo de compuestos diluidos a las células (DMSO al 5% final). Se incuban las células durante 1 hora a 37°C en CO₂ al 5%. Entonces se fijan las células con formaldehído al 3,7% durante 10 minutos, se lavan con tampón de lavado (suero de cabra al 1% y Tween 20 al 0,1% en PBS), luego se permeabilizan con Triton X al 0,5% en PBS durante 15 minutos. Tras lavar con tampón de lavado, se incuban las células con anticuerpo primario (Upstate n.º 06-507 con anticuerpo anti-fosfo-histona (Ser 10) (pHH3) durante 1 hora a 10 μ g/ml. Tras dos lavados con tampón de lavado, se incuban las células con anticuerpo secundario (Molecular Probes n.º A11034 anticuerpo de cabra anti-Alexa-488 de conejo durante 1 hora a 1 μ g/ml + colorante nuclear 33342 de Hoechst a 1 μ g/ml (Molecular Probes). Se lavan las células 2 veces con tampón de lavado, y se sustituye el tampón por PBS. Se barren las placas en un instrumento Cellomics Array Scan (6 campos, ~2000 células/pocillo) y se calculó el % de células positivas para pHH3 usando el algoritmo de Cellomics. Los siguientes compuestos a modo de ejemplo 42-45, 48-52, 54-58, 60-65, 67-76, 78-84, 87-108, 111-120, 122, 123, 125-137, 140-143, 145-148, 150-156, 158-162, 164-168, 170-214, 216-233 y 235-238 mostraron una actividad inhibidora de menos de 10 μ M (CE_{50}) en el ensayo de fosfo-histona H3. Los siguientes compuestos a modo de ejemplo 42-45, 49-52, 54-58, 60-61, 63-64, 67-68, 70-76, 78-84, 87-88, 90, 92, 94-101, 105, 107, 108, 111-117, 119, 120, 122, 123, 125-128, 130-132, 134-137, 140-143, 147-148, 150-151, 153-156, 158-159, 161-162, 164-168, 170-171, 173-176, 178-188, 190-191, 193-214, 216-228, 232-

233, 235-236 y 238 mostraron una actividad inhibidora de menos de 1 μM (CE_{50}) en el ensayo de fosfo-histona H3. Muchos de estos ejemplos mostraron una actividad inhibidora de menos de 500 nM (CE_{50}) en el ensayo de fosfo-histona H3. Los ejemplos seleccionados 246-460 mostraron una actividad promedio en el ensayo de fosfo-histona H3 tal como sigue:

5 “+” representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 2,5 μM - 500 nM;

“++” representa una actividad (CI_{50}) en el intervalo de 500 - 100 nM; y

“+++” representa una actividad (CI_{50}) de menos de 100 nM.

INDICACIONES

10 Los compuestos de la invención tienen actividad moduladora de la cinasa Aurora en general, y actividad inhibidora en particular. La presente memoria descriptiva da a conocer un método de modulación de enzima cinasa Aurora en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmula I. Como tales, pueden usarse los compuestos de la invención para tratar trastornos de la proliferación celular, incluyendo regulación de ciclo celular aberrante y crecimiento celular no controlado. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con hiperproliferación de células en tejido normal, 15 incluyendo tejido metastásico y que no lleva tumor. Por ejemplo, un uso puede ser para proteger folículos pilosos normales frente a alopecia inducida por quimioterapia.

Además, los compuestos de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento del cáncer y otros trastornos o enfermedades mediados por cinasa Aurora. Por ejemplo, los compuestos de la invención serán útiles para el 20 tratamiento de diversos tumores sólidos y derivados hematológicamente, tales como carcinomas, incluyendo cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, de tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos del linaje linfoide (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos del linaje mielóide (incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi).

30 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de indicaciones relacionadas con el cáncer tales como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma de Ewing y osteosarcoma), retinoblastoma, rhabdomyosarcomas, neuroblastoma, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo leucemia y linfoma, efusiones pericárdica o pleural inducidas por tumor, y ascitis maligna.

35 El compuesto de la invención también puede usarse para tratar trombocitopenia inducida por quimioterapia, ya que los compuestos pueden aumentar el recuento de plaquetas aumentando la tasa de maduración de megacariocitos.

Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular ósea; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el 40 tratamiento de edema y estados de hiperpermeabilidad vascular.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados en los que se produce angiogénesis, edema o deposición estromal no deseadas en infecciones virales tales como herpes simple, herpes 45 Zoster, SIDA, sarcoma de Kaposi, infecciones por protozoos y toxoplasmosis, tras traumatismo, radiación, accidente cerebrovascular, endometriosis, síndrome de hiperestimulación ovárica, lupus sistémico, sarcoidosis, sinovitis, enfermedad de Crohn, anemia drepanocítica, enfermedad de Lyme, penfigoide, enfermedad de Paget, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, inflamación crónica, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma y enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria. Los compuestos también son útiles en la reducción de grasa subcutánea y para el tratamiento de la obesidad. Los compuestos de la invención también son útiles en el 50 tratamiento de estados oculares tales como edema ocular y macular, enfermedad neovascular ocular, escleritis, queratotomía radial, uveítis, vitritis, miopía, foveas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones tras tratamiento con láser, glaucoma, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt y enfermedad de Eales además de retinopatía y degeneración macular.

55 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados cardiovasculares tales como aterosclerosis, reestenosis, arteriosclerosis, oclusión vascular y enfermedad obstructiva de la carótida.

Basándose en la capacidad para modular cinasas que tienen impacto sobre la angiogénesis, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades proliferativas. Particularmente, estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de una enfermedad reumática o reumatoide inflamatoria, especialmente de manifestaciones en el aparato locomotor, tales como diversas enfermedades reumatoideas inflamatorias, especialmente poliartritis crónica incluyendo artritis reumatoide, artritis juvenil o artropatía psoriásica; síndrome paraneoplásico o enfermedades inflamatorias inducidas por tumor, efusiones turbias, colagenosis, tal como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, esclerodermia sistémica o colagenosis mixta; artritis posinfecciosa (en la que no puede encontrarse ningún organismo patógeno vivo en o dentro de la parte afectada del organismo), espondiloartritis seronegativa, tal como espondilitis anquilosante; vasculitis, sarcoidosis o artrosis; o además cualquier combinación de las mismas.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos contra estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis de miocardio, daños colaterales coronarios y cerebrales, angiogénesis de extremidades isquémicas, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, enfermedad por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular. Además algunos de estos compuestos pueden usarse como agentes activos frente a tumores sólidos, ascitis maligna; cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia del tiroides (especialmente enfermedad de Grave); y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico, característica de síndrome de ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal)) dado que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para su crecimiento y/o metástasis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos contra quemaduras, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, pólipos, anafilaxia, inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema cerebral asociado con tumor cerebral, edema pulmonar o cerebral inducido por alta altitud, traumatismo o hipoxia, edema ocular y macular, ascitis y otras enfermedades en las que la hiperpermeabilidad vascular, efusiones, exudados, extravasación de proteínas o edema es una manifestación de la enfermedad. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de trastornos en los que la extravasación de proteínas conduce a la deposición de fibrina y matriz extracelular, fomentando la proliferación del estroma (por ejemplo fibrosis, cirrosis y síndrome de túnel carpiano).

Además de ser útiles para tratamiento de seres humanos, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos y roedores. Por ejemplo, pueden tratarse animales incluyendo caballos, perros y gatos con compuestos proporcionados por la invención.

FORMULACIONES

También se abarca dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas, también denominadas medicamentos, que comprende los compuestos activos de fórmula I en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicamentosos para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, adaptada para tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverización de inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y mediante técnicas de infusión, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstas pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, y normalmente de desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando prácticas y métodos de rutina.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para el tratamiento de un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos

convencionales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, y más ventajosamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

5 Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes o "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran en una base por dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) puede(n) prepararse en comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para su administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen pastillas, comprimidos, cápsulas de gel de cubierta blanda y dura, trociscos, formas que se disuelven por vía oral y formulaciones de liberación retardada o controlada de las mismas. Particularmente, formulaciones de cápsula o comprimido pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

En el caso de psoriasis y otros estados cutáneos, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día.

20 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, pastas y suspensiones) y gotas adecuadas para su administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

25 Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

30 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante dispositivo transdérmico. Preferiblemente la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien de tipo reservorio y membrana porosa o bien de una variedad de matrices sólidas. En cualquier caso, el agente activo se suministra de manera continua desde el reservorio o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable para agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulamiento también puede funcionar como membrana.

35 La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituye la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

40 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que es probable que se usen en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no mancha y que puede lavarse con consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para su administración tópica al ojo también incluyen colirios en los que los principios activos se disuelven o suspenden en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están preferiblemente presentes en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.

5 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de suspensión o agentes dispersantes o humectantes adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).

10 15 La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables.

20 Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol en polvo seco.

25 Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y pastillas con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

COMBINACIONES

35 Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como agente farmacéutico activo único, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o junto con otros agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

40 Se pretende que la frase "coterapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y también se pretende que abarque la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento del cáncer, tales como con radioterapia o con agentes neoplásicos o citotóxicos.

45 50 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse compuestos de fórmula I secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en cuanto a la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse antes de, de manera simultánea con o tras la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.

55 Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarán para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se dividen en varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

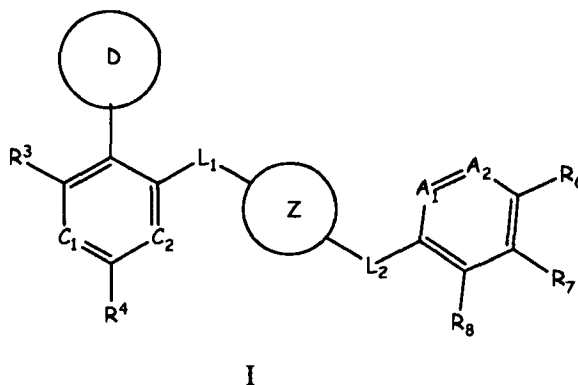
Alternativamente, los compuestos de la invención también pueden usarse en coterapias con otros agentes

antineoplásicos, tales como otros inhibidores de cinasas incluyendo agentes angiogénicos tales como inhibidores de VEGFR, inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, miméticos de SOD o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:

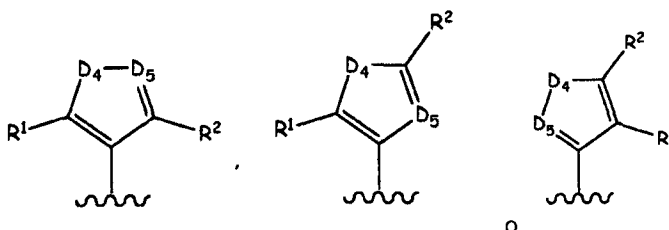


5 o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de A¹ y A², independientemente, es N o CR⁹, siempre que al menos uno de A¹ y A² sea N;

C¹ es CR¹⁰;

C² es N o CH;

D es



10 en las que

D⁴ es NR^{1a}, O, S o CR¹²;

D⁵ es N o CR²;

R¹ es H, OR¹⁴, SR¹⁴, OR¹⁵, SR¹⁵, NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁵R¹⁵, (CHR¹⁵)_nR¹⁴, (CHR¹⁵)_nR¹⁵ o R¹⁵, en los que n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

15 R^{1a} es H, CN o alquilo C₁₋₁₀;

alternativamente R¹, tomado junto con R^{1a} y los átomos de carbono o nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-3 sustituyentes de oxo, R¹⁵, SR¹⁴, OR¹⁴, SR¹⁵, OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, COOR¹⁵, C(O)R¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁵, NR¹⁴R¹⁵ o NR¹⁵R¹⁵; y

20

R² es H, halo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀ o alcoxilo C₁₋₁₀;

L¹ es NR¹⁵, O, CHR¹⁵, S, C(O), S(O) o SO₂;

L² es NR¹⁵, O o S;

cada uno de R³, R⁴ y R⁹, independientemente, es H;

25

Z es fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, en el que L¹ y L² están orientados en para entre sí en el anillo Z, y en el que el anillo Z está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituciones de R¹⁵;

cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸, independientemente, es R¹³, R¹⁴ o R¹⁵;

alternativamente, cualquiera de R^6 o R^8 , independientemente, tomado junto con R^7 y los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R^{13} , R^{14} o R^{15} ;

cada uno de R^{10} y R^{12} , independientemente, es SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $COOR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $OC(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ o R^{15} ;

R^{13} es SR^{14} , OR^{14} , SR^{15} , OR^{15} , $NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}R^{15}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)R^{15}$, $OC(O)R^{14}$, $OC(O)R^{15}$, $COOR^{14}$, $COOR^{15}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$, $NR^{15}(COOR^{14})$, $NR^{15}(COOR^{15})$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$, $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)_2R^{15}$, $S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_2NR^{15}R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ o $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$;

R^{14} es un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente el sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose los heteroátomos de O, N o S, en el que 0, 1, 2 ó 3 átomos de cada anillo está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^{15} ; y

R^{15} es H, halo, haloalquilo, haloalcoxilo, oxo, CN, OH, SH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros saturado o parcial o completamente insaturado, incluyendo opcionalmente dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, en el que cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 y R^8 , tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R^{13} , R^{14} o R^{15} .

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que cada uno de A^1 y A^2 , independientemente, es N; y

R^6 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, tieno-pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihydroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxazinilo, 2,3-dihydro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R^{15} .

4. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de A^1 y A^2 , independientemente, es N;

C^2 es N;

L^1 es NH, O o S;

L^2 es NH, O o S;

R^1 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} , NHR^{14} , NHR^{15} , OR^{15} , SR^{15} o CH_2R^{15} .

R⁶ es R¹⁴;

cada uno de R⁷ y R⁸, independientemente, es R¹⁵;

5 alternativamente, R⁷ y R⁸, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R¹³ o R¹⁵; y

cada uno de R¹⁰ y R¹², independientemente, es R¹⁵.

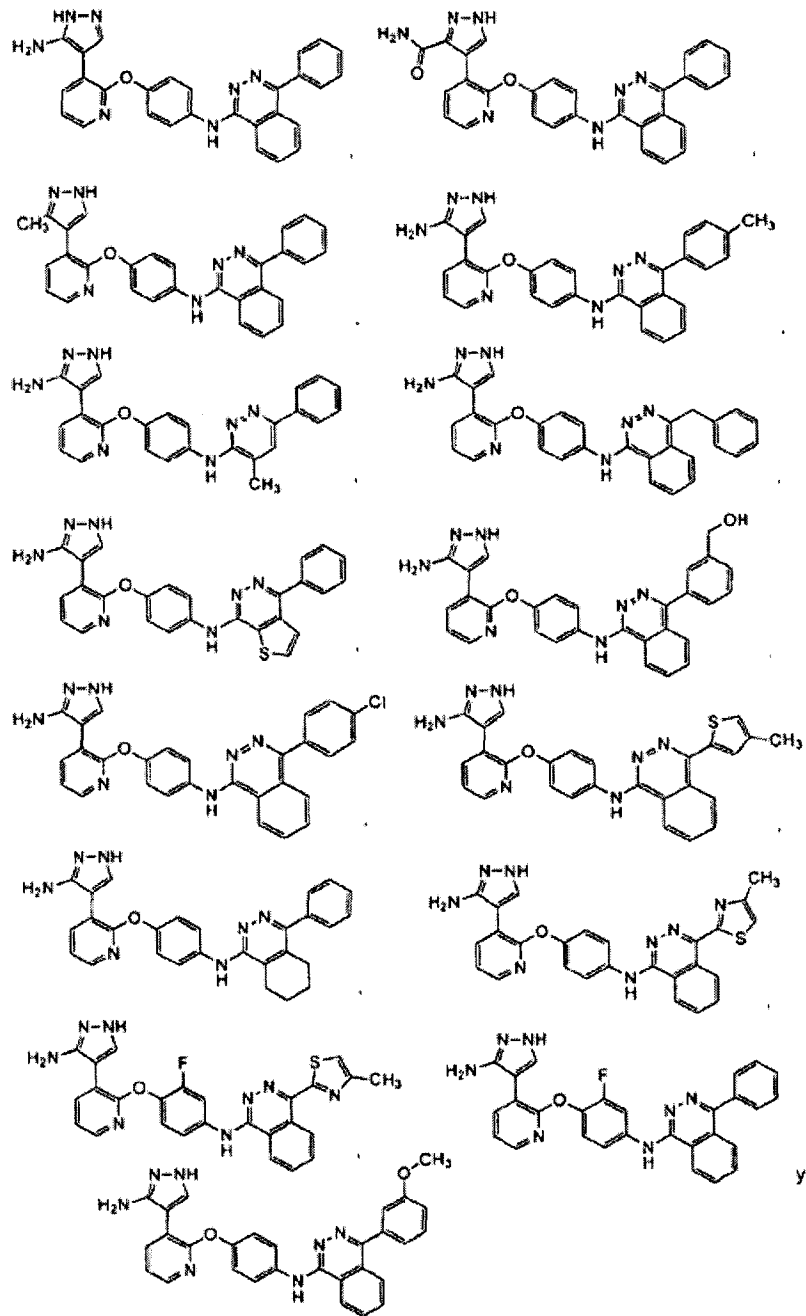
5. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de A¹ y A², independientemente, es N; y

10 R⁷ y R⁸, tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de átomos de carbono completamente saturado o parcial o completamente insaturado de 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo está opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-4 sustituyentes de R¹³, R¹⁴ o R¹⁵.

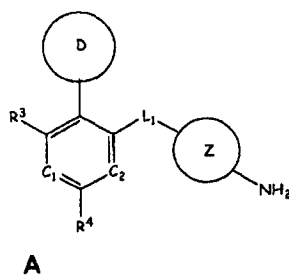
15 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

20 R⁶ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, ftalazinilo, tiofenilo, furilo, tetrahydrofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, azaindolilo, 2,3-dihidroindolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, imidazo-piridinilo, purinilo, benzotriazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidínilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o piranilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido, independientemente, con 1-5 sustituyentes de R¹⁵.

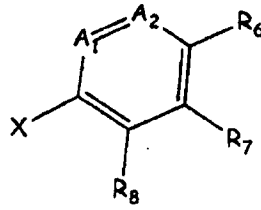
25 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de



8. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula A



5 con un compuesto de fórmula B



B

en las que C¹, C², D, L¹, Z y R³⁻⁴ del compuesto de fórmula A y A¹, A² y R⁶⁻⁸ del compuesto de fórmula B son tal como se definen en la reivindicación 1, y X es un halógeno, para preparar el compuesto de fórmula I.

- 5 9. Medicamento que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Medicamento según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto.
11. Medicamento según la reivindicación 9, para su uso en la reducción del tamaño de un tumor sólido o el tratamiento de un tumor hematológico en un sujeto.
- 10 12. Medicamento según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular en un sujeto.
13. Medicamento según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de uno o más de (a) un tumor sólido o derivado hematológicamente seleccionado de cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, cáncer de pulmón de células pequeñas, de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, (b) un tumor hematopoyético del linaje linfoide seleccionado de leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, (c) un tumor hematopoyético del linaje mielóide seleccionado de leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica (d) un tumor de origen mesenquimatoso seleccionado de fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma, (e) un tumor del sistema nervioso central y periférico seleccionado de astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma, o (f) un melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo o sarcoma de Kaposi.
- 15
- 20