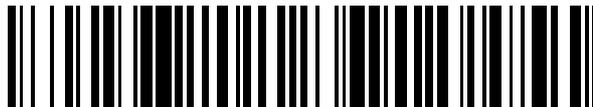


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 611**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 239/48	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
A61K 31/505	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/5513	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2005 E 05777896 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 1781640**

54 Título: **2,4-Di(aminofenil)pirimidinas como inhibidores de las PLK**

30 Prioridad:

20.08.2004 EP 04019775

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

30.03.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
CD PATENTS, BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**REISER, ULRICH;
ZAHN, STEPHAN KARL;
HERFURTH, LARS;
STADTMUELLER, HEINZ;
ENGELHARDT, HARALD;
STEEGMAIER, MARTIN;
BAUM, ANKE;
GUERTLER, ULRICH;
SCHOOP, ANDREAS;
QUANT, JENS, JUERGEN;
SOLCA, FLAVIO y
HAUPTMANN, RUDOLF**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 532 611 T3

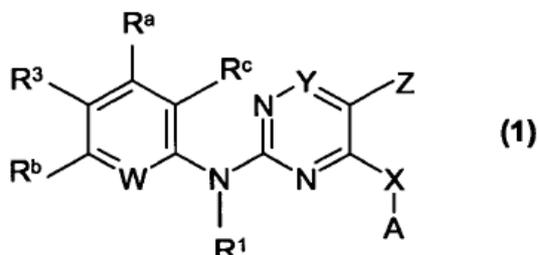
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

2,4-Di(aminofenil)pirimidinas como inhibidores de las PLK

5

La presente invención se refiere a nuevas pirimidinas de la fórmula general (1),



10 en la que los restos A, W, X, Y, Z, R^a, R^b, R^c, R¹ y R³ tienen los significados definidos en las reivindicaciones y en la descripción, a sus isómeros, a procedimientos para la obtención de estas pirimidinas así como al uso de las mismas como medicamentos.

Antecedentes de la invención

15

Las células tumorales escapan total o parcialmente de la regulación y del control que realiza el organismo y se caracterizan por tener un crecimiento incontrolado. Esto se debe por un lado a la pérdida de las proteínas de control, p. ej. la Rb, p16, p21 y p53, y por otro lado a la activación de los llamados acelerantes del ciclo celular, las quinasas dependientes de la ciclina (las CDK).

20

Los estudios realizados con organismos modelo, tales como el *Schizosaccharomyces pombe*, la *Drosophila melanogaster* o el *Xenopus laevis* así como las investigaciones de células humanas han puesto de manifiesto que la transición de la fase G2 a la mitosis se regula con la quinasa CDK1/quinasa de ciclina B (Nurse, Nature 344, 503-508, 1990). Esta quinasa, que se denomina también factor promotor de mitosis ("mitosis promoting factor", MPF), fosforila y regula de este modo un gran número de proteínas, p. ej. las laminas nucleares, las proteínas motoras similares a la quinesina, las condensinas y las proteínas de matriz de Golgi, que tienen un papel importante en la degradación de las vainas de los núcleos, en la separación de los centrosomas, en la construcción de los aparatos helicoidales mitóticos, en la condensación de cromosomas y en la descomposición del aparato de Golgi (Nigg, E., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2(1), 21-32, 2001). Una línea celular murina de una mutante de quinasa CDK-1 sensible a la temperatura presenta, cuando se eleva la temperatura, presenta una degradación rápida de la quinasa CDK1 y el consiguiente paro en la fase G2/M (Th'ng y col., Cell 63(2), 313-24, 1990). El tratamiento de las células tumorales humanas con inhibidores contra la CDK1/ciclina B, p. ej. la butirolactona, conduce a un paro en la fase G2/M y la posterior apoptosis (Nishio y col., Anticancer Res. 16(6B), 3387-95, 1996).

35

Se ha descrito además una función esencial incluso para la proteína-quinasa Aurora B durante el inicio de la mitosis. La Aurora B fosforila la histona H3 del Ser10 e inicia de este modo la condensación de cromosomas (Hsu y col. Cell 102, 279-91, 2000). Puede desencadenarse también un paro específico del ciclo celular en la fase G2/M p. ej. con la inhibición de las fosfatasa específicas, p. ej. la Cdc25C (Russell y Nurse, Cell 45, 145-53, 1986). Las levaduras y el gen defectuoso de la Cdc25 Gen se detienen en la fase G2, mientras que la sobreexpresión de la Cdc25 conduce a la aparición prematura de la fase de mitosis (Russell y Nurse, Cell 49, 559-67, 1987). Por lo demás, el paro en la fase G2/M puede provocarse también con la inhibición de determinadas proteínas motoras, las llamadas quinesinas, p. ej. la Eg5 (Mayer y col., Science 286, 971-4, 1999), o por acción de agentes estabilizadores o desestabilizadores de los microtúbulos (p. ej. la colquicina, el taxol, el etopósido, la vinblastina, la vincristina) (Schiff y Horwitz, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 1561-5, 1980).

45

Aparte de las quinasas dependiente de la ciclina y de las quinasas Aurora, tienen también un papel importante en la regulación del ciclo de las células eucariotas las llamadas quinasas de tipo polo, un pequeño grupo de las serina/treonina-quinasa. En la bibliografía técnica se han descrito hasta el presente las quinasas de tipo polo PLK-1, PLK-2, PLK-3 y PLK-4. En especial para la PLK-1 se ha puesto de manifiesto un papel central para la regulación de la fase de mitosis. La PLK-1 es la provoca la maduración de los centrosomas, la activación de la fosfatasa Cdc25C y la activación del complejo promotor de la anafase (Glover y col., Genes Dev. 12, 3777-87, 1998; Qian y col., Mol. Biol. Cell. 12, 1791-9, 2001). La inyección de anticuerpos de la PLK-1 conduce a un paro de la G2 en las células no transformadas, mientras que el desarrollo de las células tumorales se interrumpe en la fase de la mitosis (Lane y Nigg, J. Cell. Biol. 135, 1701-13, 1996). Se ha podido demostrar la sobreexpresión de la PLK-1 en diversos tipos de tumores, por ejemplo en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas, en el carcinoma de células escamosas, en el carcinoma de mama y en el colorrectal (Wolf y col., Oncogene 14, 543-549, 1997; Knecht y col.,

55

Cancer Res. 59, 2794-2797, 1999; Wolf y col., Pathol. Res. Pract. 196, 753-759, 2000; Takahashi y col., Cancer Sci. 94, 148-52, 2003). Por lo tanto, este grupo de proteínas constituye también un punto de ataque interesante para la intervención terapéutica contra enfermedades proliferativas (Liu y Erikson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 5789-5794, 2003).

Las pirimidinas se conocen en general como inhibidores de las quinasas. Se han descrito p. ej. las pirimidinas como componente activo con acción anticancerosa en la solicitud de patente internacional WO 00/53595, en la que se propone el uso de las pirimidinas sustituidas en las posiciones 2,4,5 por un resto heterocíclico en la posición 4 por un resto anilino en la posición 2, que a su vez presenta una cadena lateral provista de un resto que tiene por lo menos la longitud de un n-propilo.

Además en la solicitud de patente internacional WO 00/39101 se propone el uso de las pirimidinas sustituidas en las posiciones 2,4,5 como compuestos de acción anticancerosa, que están unidas en las posiciones 2 y 4 a un anillo aromático o heteroaromático, de los cuales por lo menos uno está provisto de una cadena lateral que tiene una longitud por lo menos de un resto n-propilo.

En la solicitud de patente internacional WO 97/19065 se propone además el uso de pirimidinas sustituidas en las posiciones 2,4,5, en concreto por un resto 3,4-dialcoxianilino en la posición 2, como inhibidores de quinasas.

En la solicitud de patente internacional WO 02/04429 se describen pirimidinas sustituidas en las posiciones 2,4,5, en concreto con un grupo ciano en la posición 5, y su efecto inhibidor del ciclo celular.

En la solicitud de patente internacional WO 03/063794 se describe el uso de 2,4-pirimidinadiaminas como inhibidores de la cascada de señales del receptor de la IgE y/o de la IgG.

En la solicitud de patente internacional WO 99/41253 se describen pirimidinas sustituidas en las posiciones 2,4,5, de acción antiviral, cuyos restos R^c y R^d junto con el nitrógeno de la posición 4 forman un anillo heteroaromático de cinco eslabones.

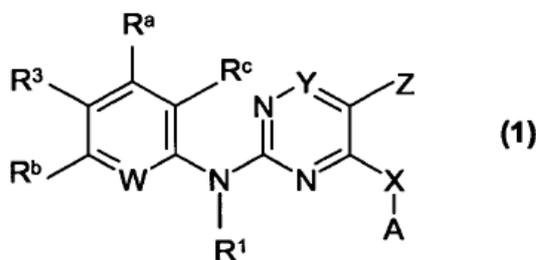
Se ha descrito el efecto antiviral de las pirimidinas sustituidas en las posiciones 2,4,5, que llevan (hetero)arilos en las posiciones 2 y 4 (WO 00/27825), y también las pirimidinas sustituidas en las posiciones 2,4,5, que llevan en la posición 2 o en la posición 4 un resto (hetero)arilo funcionalizado con un grupo nitrilo (EP 0 945 443 A1).

La resistencia de muchos tipos de tumores exige el desarrollo de nuevos medicamentos para la terapia contra ellos. La presente invención tiene, pues, como objeto el desarrollo de nuevos principios activos, que puedan utilizarse para prevenir y/o para tratar enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala.

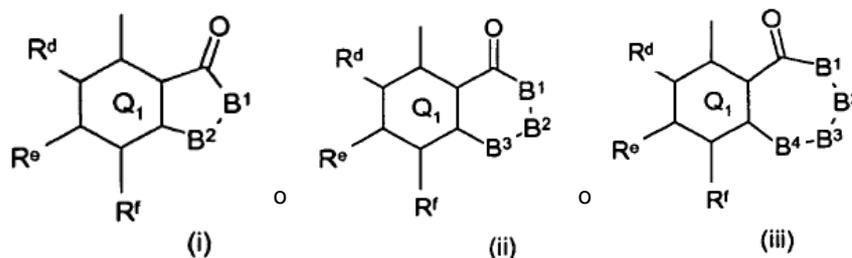
Descripción detallada de la invención

Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general (1), en la que los restos A, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos a continuación, actúan como inhibidores específicos de las quinasas de ciclo celular. Por lo tanto los compuestos de la invención pueden emplearse por ejemplo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de quinasas específicas de ciclo celular y caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1) :



en la que
W es N o C-R²,
X es -NR^{1a}, O o S,
Y es CH o N,
Z es halógeno-alquilo C₁₋₃, -COH, -C(=O)-alquilo C₁₋₃, -C(=O)-alquenilo C₂₋₃, -C(=O)-alquinilo C₂₋₃, -C(=O)-alquilo C₁₋₃-halógeno o pseudohalógeno;
A se elige entre las fórmulas (i), (ii) e (iii):



Q₁ significa compuestos arilo mono- o bicíclicos;

5 B¹, B², B³ y B⁴ significan en cada caso con independencia entre sí C-R⁹R^h, N-Rⁱ, O o S, pero los B¹ - B⁴ contiguos no significan en cada caso -O-;

R¹ y R^{1a} significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o metilo,

10 R² es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵ y pseudohalógeno, o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno;

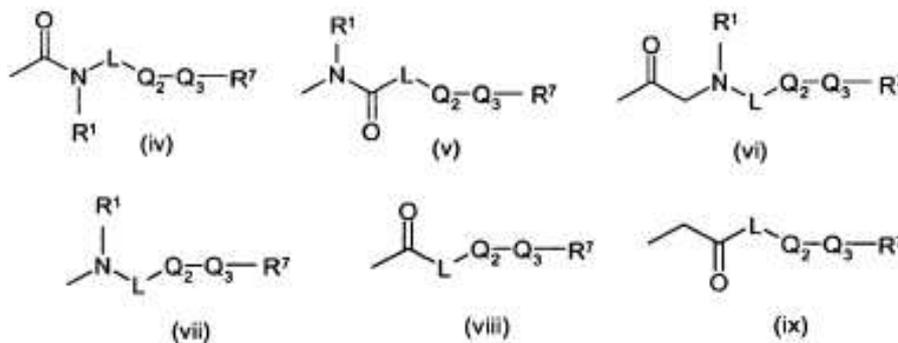
15 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^h significan en cada caso con independencia entre sí es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, =O, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno;

20 o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; y eventualmente los R^g y R^h que se hallan sobre el mismo átomo de C o sobre átomos de C contiguos pueden unirse en cualquier combinación con un engarce alquilo común, saturado o parcialmente insaturado de 3-5 eslabones, que eventualmente puede contener uno o dos heteroátomos;

25 R¹ es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, =O, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; o es un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; y eventualmente los R¹ que se hallan sobre átomos de N contiguos pueden unirse entre sí o los R¹ junto con los R^g y R^h que se hallan sobre átomos de C contiguos pueden unirse en cualquier combinación con un engarce alquilo común, saturado o

30 parcialmente insaturado de 3-5 eslabones, que eventualmente puede contener uno o dos heteroátomos;

35 R³ se elige entre restos de las fórmulas (iv) - (x),



40 -L-Q₂-Q₃-R⁷ (x)

R⁴, R⁵ y R⁶ significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₅, alqueniilo C₂₋₅, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces; dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo

formado por cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

5 L es un enlace o es un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueno C₂₋₁₆, alquino C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

10 Q₂ y Q₃ significan en cada caso con independencia entre sí un enlace o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueno C₂₋₁₆, alquino C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

20 R⁷ es hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueno C₂₋₁₆, alquino C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

25 R⁸, R⁹ y R¹⁰ significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, metilo, etilo, amino, metilamino, dimetilamino, -OH y pseudohalógeno;

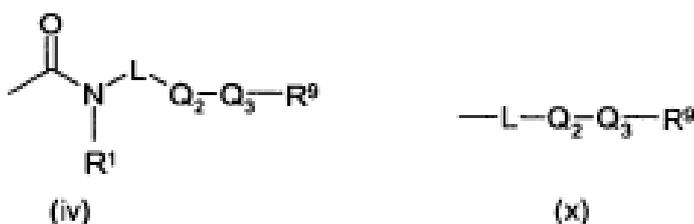
30 eventualmente en forma de sus tautómeros, de sus racematos, de sus enantiómeros, de sus diastereómeros y de sus mezclas, así como eventualmente de sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.

35 Un aspecto de la invención son los compuestos de la fórmula general (1), en la que:

W significa C-R² y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

35 Otro aspecto de la invención son los compuestos de la fórmula general (1), en la que:

40 X es -NR^{1a} u oxígeno,
R¹ y R^{1a} son hidrógeno;
R³ es un resto de la fórmula (iv) o (x):



y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

45 Otro aspecto de la invención son los compuestos de la fórmula general (1), en la que:

Y es CH y
Q₁ significa compuestos arilo monocíclicos;

50 y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

Un aspecto de la invención son los compuestos de la fórmula general (1), en la que:

55 R^c es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, -F, -Cl, metilo y etilo;

y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

Un aspecto adicional de esta invención son los compuestos de la fórmula general (1), en la que:

R^a y R^b significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o flúor; o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₂, alqueno C₂, alquino C₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁵, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -OSO₂NR⁴R⁵ y pseudohalógeno;

y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

Otro aspecto de la invención son también los compuestos de la fórmula general (1), en la que R^a y R^b significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o flúor y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

Un aspecto de la invención son los compuestos de la fórmula general (1), o sus sales farmacéuticamente eficaces, como medicamentos.

Un aspecto esencial de la invención son los compuestos de la fórmula general (1), o sus sales farmacéuticamente eficaces, para el uso de medicamentos con efecto antiproliferativo.

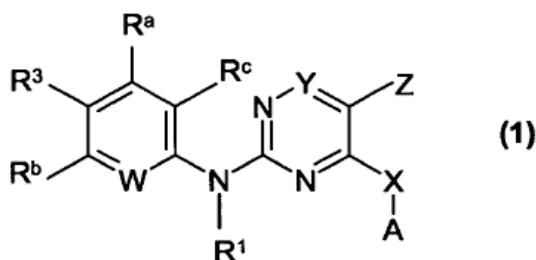
Se incluyen también los compuestos de la fórmula general (1) de la invención o sus sales farmacéuticamente eficaces, para el uso de medicamentos con acción antiproliferante basada en un mecanismo inhibidor selectivo de las quinasa.

Un aspecto de la invención es el uso de los compuestos de la fórmula general (1) o sus sales farmacéuticamente eficaces, para la fabricación de un medicamento con efecto antiproliferativo basado en un mecanismo inhibidor de las PLK.

Otro aspecto de la invención son los preparados farmacéuticos, que como principio activo contienen uno o varios compuestos de la fórmula general (1) o sus sales fisiológicamente compatibles eventualmente en combinación con los adyuvantes y/o vehículos habituales.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de uno o varios compuestos de la fórmula general (1) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención del cáncer, de infecciones, de enfermedades inflamatorias y autoinmnes.

Otro aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula general (1):



en la que:

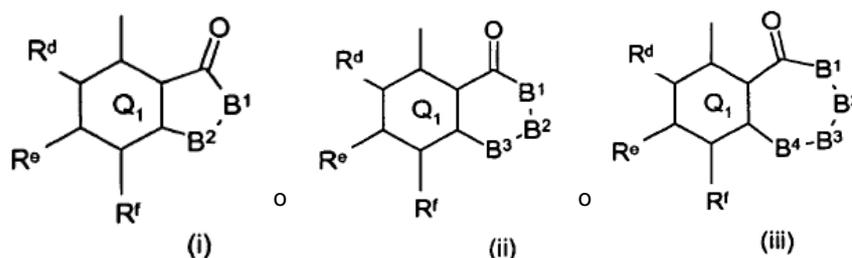
W es N o C-R²,

X es -NR^{1a}, O o S,

Y es CH o N,

Z significa halógeno-alquilo C₁₋₃, -COH, -C(=O)-alquilo C₁₋₃, -C(=O)-alqueno C₂₋₃, -C(=O)-alquino C₂₋₃, -C(=O)-alquilo C₁₋₃-halógeno o pseudohalógeno;

A se elige entre las fórmulas (i), (ii) e (iii)



Q₁ significa compuestos arilo mono- o bicíclicos;

B¹, B², B³ y B⁴ significan en cada caso con independencia entre sí C-R⁹R^h, N-Rⁱ, O o S, pero los B¹ - B⁴ contiguos no significan en cada caso -O-;

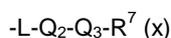
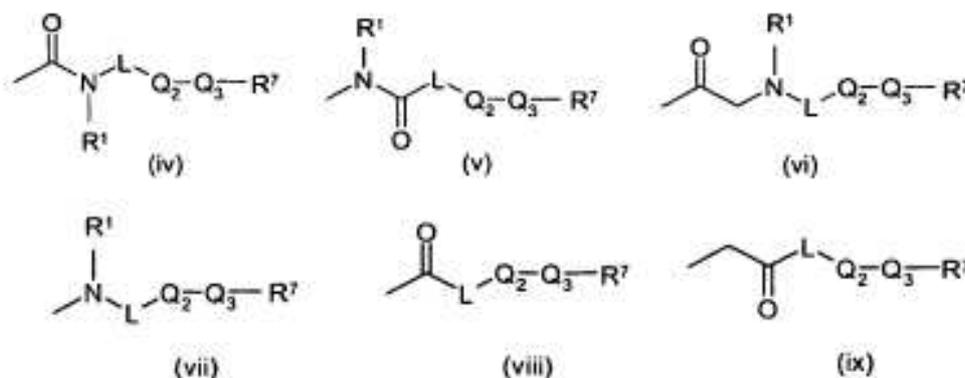
R¹ y R^{1a} significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o metilo,

R² es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵ y pseudohalógeno, o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^h significan en cada caso con independencia entre sí un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, =O, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; y eventualmente los restos R^g y R^h que se hallan sobre el mismo átomo de C o sobre átomos de C contiguos pueden estar unidos en cualquier combinación con un engarce alquilo común, de 3-5 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que puede contener uno o dos heteroátomos;

R¹ es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, =O, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; y eventualmente los R¹ que se hallan sobre átomos de N contiguos pueden unirse entre sí o los R^g y R^h que se hallan sobre átomos de C contiguos pueden unirse en cualquier combinación con un engarce alquilo común, saturado o parcialmente insaturado de 3-5 eslabones, que eventualmente puede contener uno o dos heteroátomos;

R³ se elige entre restos de las fórmulas (iv) - (x):



R⁴, R⁵ y R⁶ significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o es un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₅, C₂₋₅-Alquenilo, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo,

- eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;
- 5 L es un enlace o es un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueno C₂₋₁₆, alquino C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;
- 10 Q₂ y Q₃ significan en cada caso con independencia entre sí un enlace o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueno C₂₋₁₆, alquino C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;
- 15 R⁷ es hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueno C₂₋₁₆, alquino C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;
- 20 R⁸, R⁹ y R¹⁰ significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o es un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NH₂, -OH y pseudohalógeno;
- 25 eventualmente en forma de sus tautómeros, de sus racematos, de sus enantiómeros, de sus diastereómeros y de sus mezclas, así como eventualmente de sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas y por lo menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, eventualmente en forma de sus tautómeros, de sus racematos, de sus enantiómeros, de sus diastereómeros y de sus mezclas, así como eventualmente de sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.

30 Definiciones

En esta descripción se aplican las definiciones siguientes, a menos que se indique otra cosa.

- 35 Se entiende por sustituyentes alquilo en cada caso los restos hidrocarburo (restos alquilo) saturado, lineales o ramificados.
- Los sustituyentes alqueno son en cada caso restos alquilo insaturados, lineales o ramificados, que presentan por lo menos un doble enlace.
- 40 se entiende por sustituyentes alquino en cada caso los restos alquilo insaturados de cadena lineal o ramificada, que presentan por lo menos un triple enlace.
- Halogenoalquilo indica restos alquilo, en los que uno o varios átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno. Halógeno-alquilo abarca no solo los restos alquilo saturados sino también los restos alqueno y alquino insaturados, por ejemplo el -CF₃, -CH₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CHFCH₂CH₃ y -CHFCH₂CF₃.
- Halógeno indica átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.
- 50 Se entienden por pseudohalógenos los restos siguientes: -OCN, -SCN, -CF₃ y -CN. Cicloalquilo significa un anillo mono- o bicíclico, dicho sistema de anillo puede ser un sistema de anillo saturado o incluso insaturado, no aromático, que eventualmente puede contener también dobles enlaces. A título de ejemplo cabe mencionar al ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbornilo, norbornenilo, espiro[5.5]undecano, espiro[5.4]decano y espiro[4.4]nonano. Arilo indica anillo monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono, por ejemplo el fenilo y el naftilo. Se entiende por heteroarilo los anillos mono- o bicíclicos que, en lugar de uno o varios átomos de carbono, contienen uno o varios heteroátomos iguales o distintos, p. ej. átomos de nitrógeno, de azufre o de oxígeno. Como ejemplos cabe mencionar al furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Son ejemplos de restos heteroarilo bicíclicos el indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y benzotriazinilo, indolizínilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, naftiridinilo, indolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahydrofuranilo, isobenzotetrahydrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahydrofuranilo, benzotetrahydrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo,

pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopirano, benzotiopirano, cumarinilo, isocumarinilo, cromonilo, cromanonilo, N-óxido de piridinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, dihydroquinolinonilo, dihydroisoquinolinonilo, dihydrocumarinilo, dihydroisocumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de quinolinilo, N-óxido de indolilo, N-óxido de indolinilo, N-óxido de isoquinolilo, N-óxido de quinazolinilo, N-óxido de quinoxalinilo, N-óxido de ftalazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo, N-óxido de oxazolilo, N-óxido de tiazolilo, N-óxido de indolizimilo, N-óxido de indazolilo, N-óxido de benzotiazolilo, N-óxido de bencimidazolilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo, N-óxido de triazolilo, N-óxido de tetrazolilo, S-óxido de benzotiopirano y S,S-dióxido de benzotiopirano.

Heterociclilo indica anillo mono-, bicíclicos, puenteados o espirocíclicos bicíclicos, saturados o insaturados, que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, y que en lugar de uno o varios átomos de carbono llevan heteroátomos, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de tales restos heterociclilo son el tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidilo, homopiperazinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropirano, S-óxido de tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de tetrahidrotienilo, S-óxido de homotiomorfolinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano, 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonano, 2,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano, 2,7-diaza-espiro[3.5]nonano, 2,7-diaza-espiro[4.4]nonano, 2,8-diazaespiro[4.5]decano, 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance.

Obtención de los compuestos de la invención

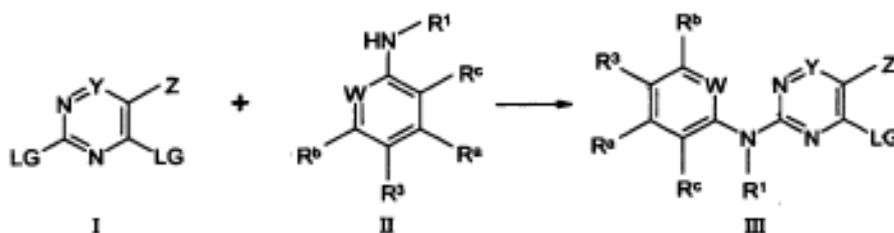
La obtención de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo con arreglo a los procesos de síntesis de A a C que se describen a continuación, los sustituyentes de las fórmulas generales (de I a XVI) tienen los significados definidos previamente.

Proceso A

Paso 1A

La obtención del compuesto intermedio III se realiza por sustitución de un grupo saliente LG, por ejemplo halógeno, SCN o metoxi, con preferencia el cloro, de un sistema heteroaromático I por un nucleófilo II.

Esquema 1A

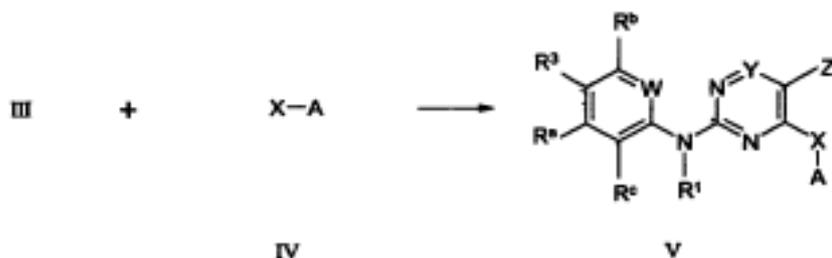


Se agitan 1 equivalente del compuesto I y de 1 a 1,5 equivalentes del compuesto II en un disolvente, por ejemplo el 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, etanol, isopropanol, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. A una temperatura de 15 a 25°C se añaden de 2 a 2,5 equivalentes de una base, por ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, N-etil-N,N-diisopropilamina o trietilamina. Se sigue agitando la mezcla reaccionante a una temperatura de 20 a 100°C de 6 a 72 h. A continuación se destila el disolvente y se añade agua al residuo, ajustando el pH entre 1 y 4 con un ácido inorgánico, por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. Se extrae esta mezcla 2 ó 3 veces con un disolvente orgánico, por ejemplo con éter de dietilo, acetato de etilo o diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan y se destila el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía.

Paso 2A

La obtención del compuesto final V se efectúa por sustitución de un grupo saliente LG, por ejemplo un halógeno, SCN o metoxi, con preferencia el cloro, de un sistema heteroaromático III por un nucleófilo IV.

Esquema 2A



5 Se agitan 1 equivalente del compuesto III y de 1 a 3 equivalentes del compuesto IV en un disolvente, por ejemplo en 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidinona. A una temperatura de 15 a 40 °C se añaden de 1 a 2 equivalentes de un ácido inorgánico, por ejemplo de ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Se sigue agitando la mezcla reaccionante a una temperatura de 20 a 100 °C de 12 a 72 h. A continuación se destila el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía.

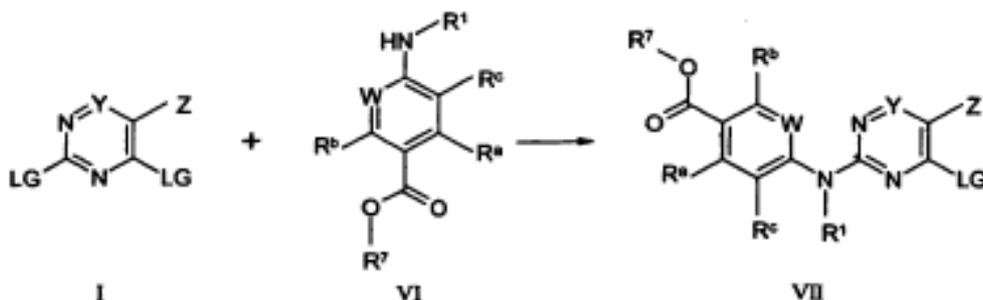
10

Proceso B

Paso 1B

15 La obtención del compuesto intermedio VII tiene lugar por sustitución de un grupo saliente LG, por ejemplo un halógeno, SCN, metoxi, con preferencia el cloro, de un sistema heteroaromático I por un nucleófilo VI.

Esquema 1B



20

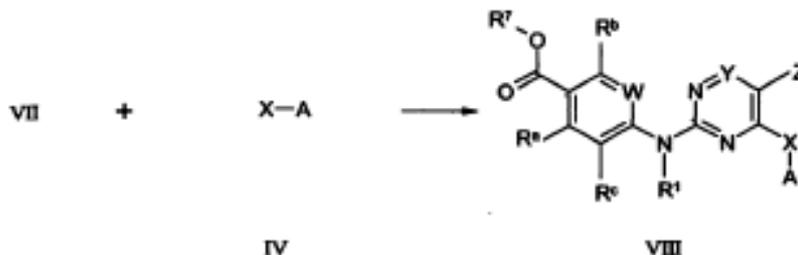
25 Se agitan 1 equivalente del compuesto I y de 1 a 1,5 equivalentes del compuesto VI en un disolvente, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, etanol, isopropanol, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. A una temperatura de 15 a 25°C se añaden de 2 a 2,5 equivalentes de una base, por ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenofosfato potásico, N-etil-N,N-diisopropilamina o trietilamina. Se sigue agitando la mezcla reaccionante a una temperatura de 20 a 120°C de 6 a 72 h. Se añade agua a la mezcla reaccionante y su pH se ajusta entre 8 y 9 con una base inorgánica, por ejemplo hidrogenocarbonato sódico o carbonato potásico. Se extrae esta mezcla dos o tres veces con un disolvente orgánico, por ejemplo con éter de dietilo o acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan y se destila el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía o por cristalización reiterada.

30

Paso 2B

35 La obtención del compuesto intermedio VIII se lleva a cabo por sustitución de un grupo saliente LG, por ejemplo halógeno, SCN, metoxi, con preferencia el cloro, de un sistema heteroaromático VII por un nucleófilo IV.

Esquema 2B



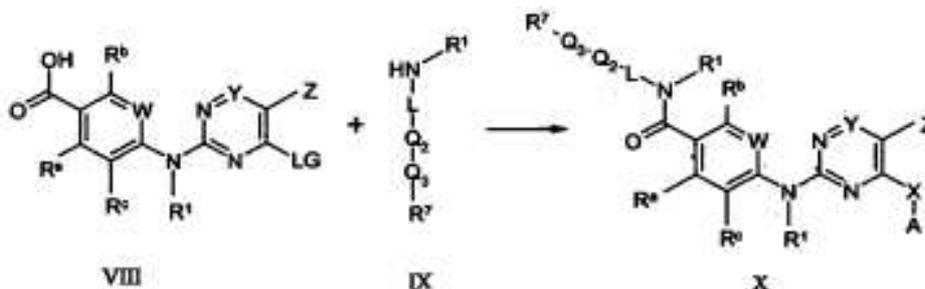
5 Se agitan 1 equivalente del compuesto VII y de 1 a 1,5 equivalentes del compuesto IV en un disolvente, por ejemplo en 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidiona. A una temperatura de 15 a 40°C se añaden de 0,2 a 1 equivalente de un ácido, por ejemplo de ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Se sigue agitando la mezcla reaccionante a una temperatura de 20 a 100°C de 12 a 72 h. Se vierte la mezcla reaccionante con agitación sobre agua, se filtra el precipitado formado y se seca. Se puede purificar el precipitado por
10 cromatografía o cristalización o emplearse como producto en bruto para el paso siguiente.

Paso 3B

15 Los compuestos VIII, cuyo resto R^7 es hidrógeno, pueden emplearse directamente para la obtención de los compuestos finales X , para ello se hace reaccionar el compuesto VIII con un compuesto IX. Los compuestos VIII, que llevan un resto R^7 distinto de hidrógeno, se convierten previamente por hidrólisis o procesos similares, que los expertos ya conocen, en compuestos, cuyo resto R^7 sea hidrógeno.

Esquema 3B

20



25 Se agitan 1 equivalente del compuesto VIII, de 1 a 1,5 equivalentes del compuesto IX y de 1 a 3 equivalentes de una base, por ejemplo la trietilamina o etildiisopropilamina, en un disolvente, por ejemplo 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidiona. A una temperatura de 15 a 25°C se añaden de 1 a 1,5 equivalentes de un reactivo de condensación, por ejemplo la N,N-diciclohexilcarbodiimida, N,N-diisopropilcarbodiimida, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o 1-(3-N,N-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Se sigue agitando la mezcla reaccionante a una temperatura de 15 a 25°C de 4 a 24 h. A continuación se destila el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía.

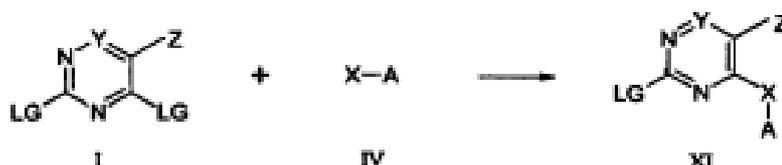
30

Proceso C

Paso 1C

35 La obtención del compuesto intermedio XI se realiza por sustitución de un grupo saliente LG, por ejemplo un halógeno, SCN, metoxi, con preferencia el cloro, de un sistema heteroaromático I por un nucleófilo IV.

Esquema 1C



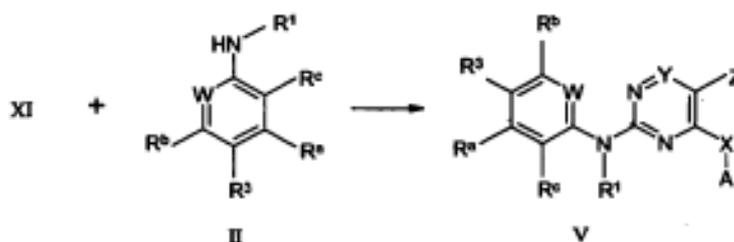
40

Se agitan 1 equivalente del compuesto I y de 1 a 3 equivalentes de una base, por ejemplo de trietilamina o etildisopropilamina, en un disolvente, por ejemplo en 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida. A una temperatura de -60 a 0°C se añaden de 0,8 a 1,5 equivalentes un compuesto IV. Se sigue agitando la mezcla reaccionante a una temperatura de 15 a 75°C de 6 a 72 h. A continuación se destila el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía.

Paso 2C

La obtención del compuesto final V se lleva a cabo por sustitución de un grupo saliente LG, por ejemplo un halógeno, SCN, metoxi, con preferencia el cloro, de un sistema heteroaromático XI por un nucleófilo II.

Esquema 2C



Se agitan 1 equivalente del compuesto XI y de 1 a 1,5 equivalentes del compuesto II en un disolvente, por ejemplo en 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidiona. A una temperatura de 15 a 40°C se añaden de 1 a 2 equivalentes de un ácido, por ejemplo de ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Se sigue agitando la mezcla reaccionante a una temperatura de 20 a 100°C de 6 a 72 h. A continuación se destila el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía.

Cromatografía

Para la cromatografía de media presión (MPLC) se emplea el gel de sílice de la empresa Millipore (denominación: Granula Sílica Si-60A 35-70 µm) o el gel de sílice C-18 RP de la empresa Macherey Nagel (denominación: Polygoprep 100-50 C18). Para la cromatografía de alta presión se emplean columnas de la empresa Waters (denominación: XTerra Prep. MS C18, 5 µm, 30*100 mm o Symmetrie C18, 5 µm, 19*100).

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

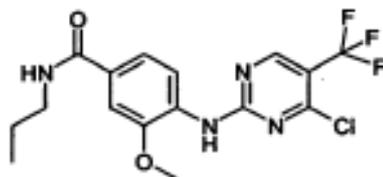
La medición tiene lugar en sulfóxido de dimetilo deuterado d₆. Si se emplean otros disolventes, entonces estos se indican explícitamente en los ejemplos o en los métodos. Los valores obtenidos en las mediciones se indican en una escala delta, cuyas unidades son ppm. Como patrón se emplea el tetrametilsilano. La medición se efectúa en un espectrómetro de tipo Avance 400 (espectrómetro RMN de 400 MHz) de la empresa Bruker Biospin GmbH. Los espectros RMN se presentan de modo meramente descriptivo. En principio se registran solamente para todas las señales visibles de las moléculas. Si las señales de las moléculas están total o parcialmente ocultas debajo de señales ajenas, por ejemplo señal de agua, señal de DMSO o señal del CDC13, entonces no se mencionarán.

Espectroscopía de masas / espectrómetro UV

Estos datos se obtienen con aparatos HPLC-EM (cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de masas) de la empresa Agilent. Los aparatos están dispuestos de tal manera que después de la cromatografía (columna: Zorbax SB-C8, 3,5 µm, 2,1*50, de la empresa Agilent) se encuentra un detector de conjunto de diodos (G1315B de la empresa Agilent) y un detector de masas (1100 LS-MSD SL; G1946D; de la empresa Agilent) conectados en serie. La instalación funciona con un caudal de 0,6 ml/min. Para el proceso de separación se aplica un gradiente durante 3,5 min (inicio del gradiente: 95% de agua y 5% de acetonitrilo; final del gradiente: 5% de agua y 95% de acetonitrilo; a los dos disolventes se les añade en cada caso un 0,1% de ácido fórmico).

Método 1

2-(2-metoxi-4-propilcarbamoil-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina

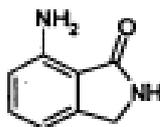


5 Se disuelven 5 g (21,9 mmoles) de la 2,4-dicloro-5-trifluormetil-pirimidina en 50 ml de 1,4-dioxano y se les añaden 5,5 g (21,9 mmoles) del clorhidrato de la propilamida del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (Zhuangyu Zhang y col., J. Pharml. Sci. 78(10), 829-32, 1989). A esta mezcla reaccionante se le añaden 7,5 ml (43,8 mmoles) de etildiisopropil-
 10 amina y se agita a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación se diluye la mezcla reaccionante con 250 ml de acetato de etilo, después se lava en primer lugar con 300 ml de una solución acuosa de KHSO₄ al 10 %, luego con 300 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por ciclohexano y acetato de etilo (75:25).

Rendimiento: 2,30 g (5,9 mmoles; 27 %).
 15 RMN-H¹: 0.91 (t, 3H), 1.50 -1.61 (m, 2H), 3.20 -3.28 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.52 -7.56 (m, 1H), 7.70 -7.75 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)

Método 2

20 7-amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



a) 7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

25 Se disuelven 1,5 g (5,473 mmoles) del 2-bromometil-6-nitro-benzoato de metilo en 20 ml de N,N-dimetilformamida y se les añaden 15 ml de amoníaco metanólico (7 mmoles/ml). Pasadas 20 h a 25°C se diluyen con 100 ml de acetato de etilo y se extraen 3 veces con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío.

30 Rendimiento: 960 mg (5,389 mmoles, 99 %)
 EM-ESI+: m/z =179 [M+H]⁺.

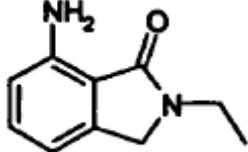
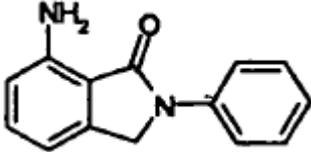
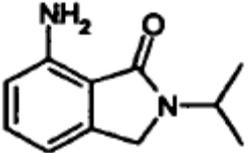
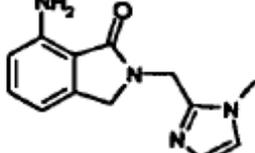
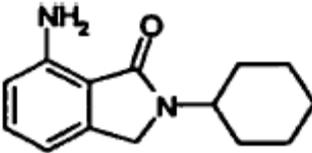
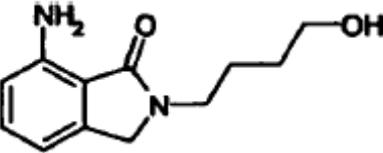
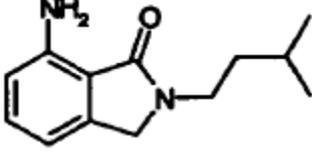
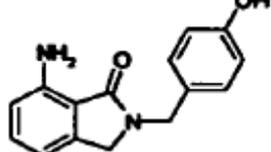
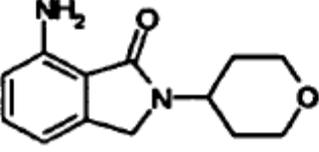
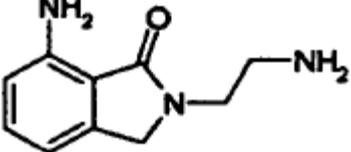
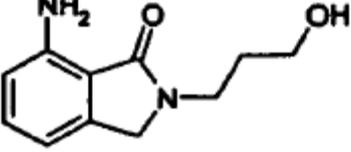
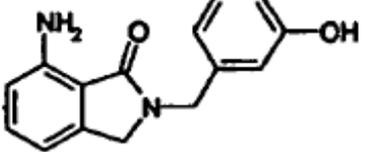
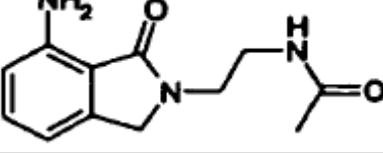
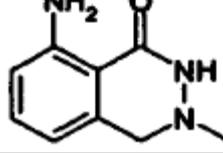
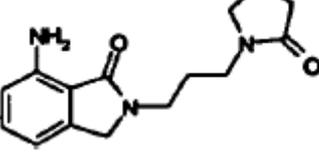
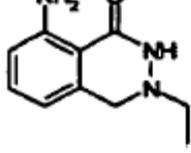
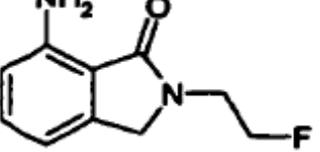
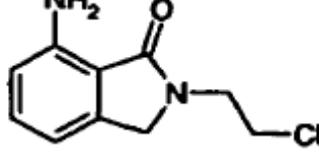
b) 7-amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

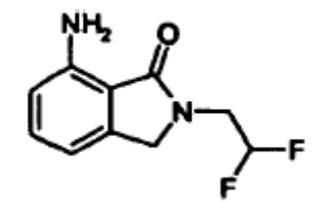
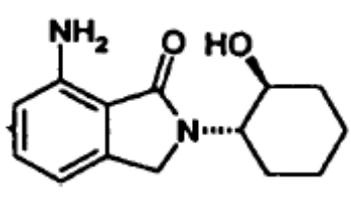
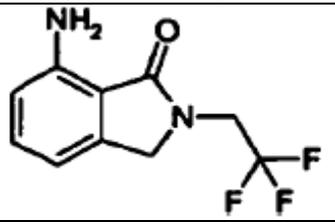
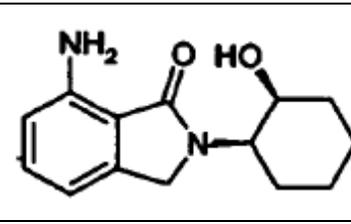
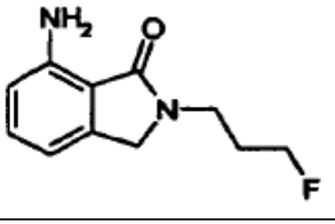
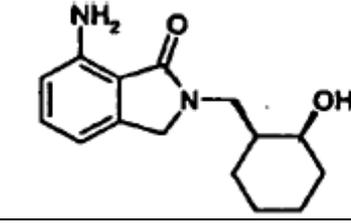
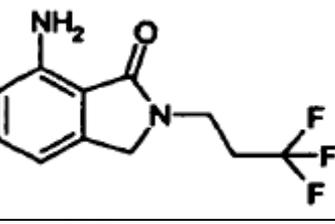
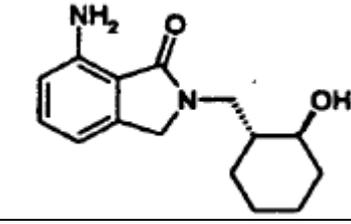
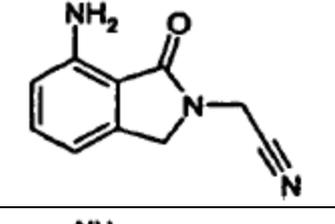
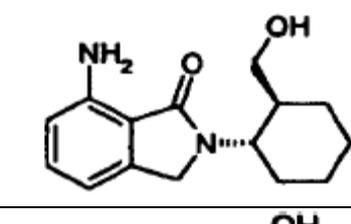
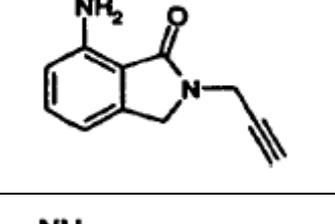
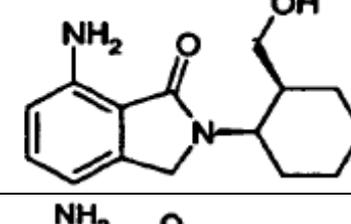
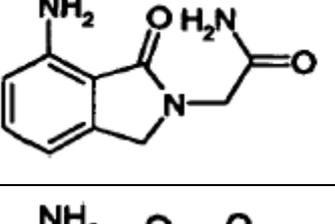
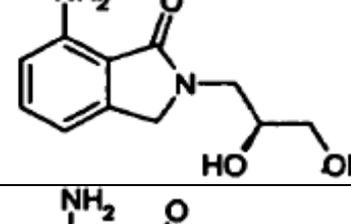
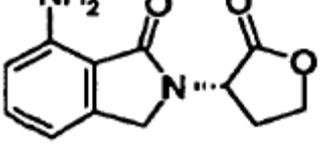
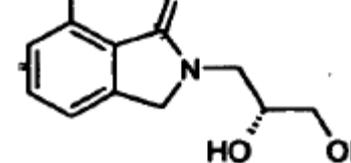
35 Se disuelven 960 mg (5,389 mmoles) de la 7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 100 ml de tetrahidrofurano y se les añaden 100 mg paladio sobre carbón. A continuación se agita a 25°C y una presión de hidrógeno de 4 bares (presión de H₂) durante 20 h. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

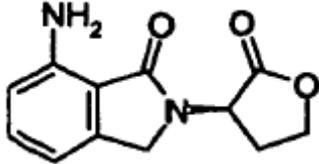
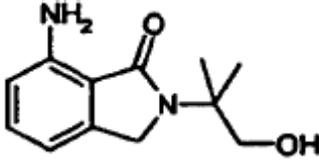
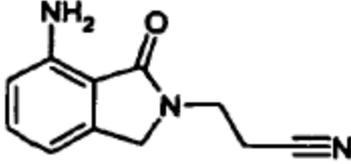
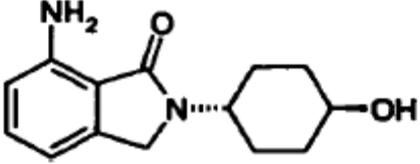
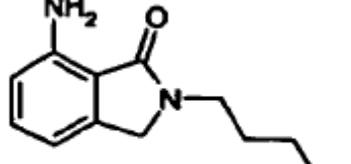
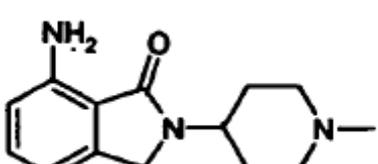
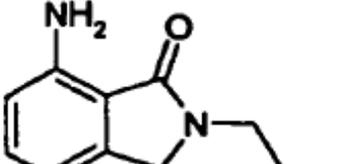
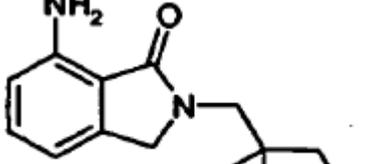
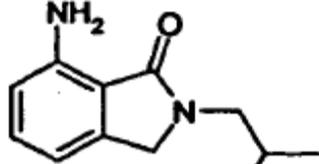
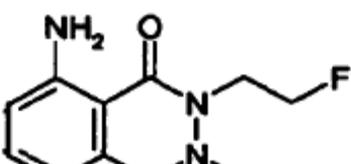
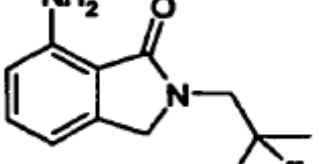
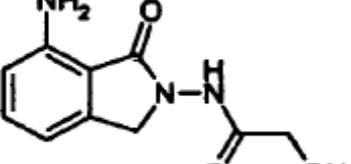
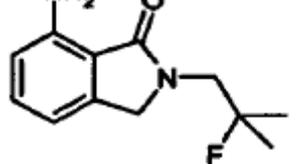
40 Rendimiento: 734 mg (4,958 mmoles, 92 %)
 EM-ESI+: m/z = 149 [M+H]⁺.

De modo similar a este método se obtienen los siguientes derivados de 7-amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. Para ello en lugar de amoníaco se emplea la amina correspondiente.

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	163		193

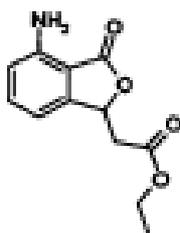
	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	177		225
	191		243
	231		221
	219		255
	233		192
	207		255
	234		178
	274		192
	195		211 / 213

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	213		247
	231		247
	209		261
	245		261
	188		261
	187		261
	206		223
	233		223

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	233		221
	202		247
	206		246
	191		235
	205		224
	227		222
	223		

Método 3

(4-amino-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-acetato de etilo



5 a) (4-amino-3-oxo-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-acetato de etilo

Se disuelven 500 mg (3,1 mmoles) de la 4-amino-isobenzofurano-1,3-diona y 1,13 g (3,1 mmoles) del (etoxi-carbonilmetileno)-trifenilfosforano en 5 ml de tetrahidrofurano (THF) y se calientan a reflujo durante 3 h. Luego se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por ciclohexano y acetato de etilo (75:25).

Rendimiento: 221 mg (0,95 mmoles, 31 %)
EM-ESI+: $m/z = 234 [M+H]^+$.

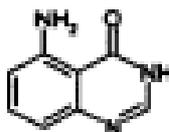
15 b) (4-amino-3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-acetato de etilo

Se disuelven 120 mg (0,51 mmoles) del (4-amino-3-oxo-3H-isobenzofuran-1-ilideno)-acetato de etilo en 50 ml de metanol y se les añaden 50 mg de paladio sobre carbón activo (10% de Pd). Se hidrogena la mezcla reaccionante a 25°C con una presión de H₂ de 2 bares durante 3 h. Después se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 116 mg (0,49 mmoles, 97 %)
EM (ESI): $m/z = 236 (M+H)^+$
RMN-H¹: 1.17 (t, 3H), 2.68 -2.78 (m, 1H), 3.08 -3.16 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 5.67 -5.74 (m, 1H), 6.28 (bs, 2H), 6.61-6.70 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H).

Método 4

30 5-amino-3H-quinazolin-4-ona



a) 2,6-diaminobenzamida

35 A 5 g (25,373 mmoles) del 2,6-dinitro-benzonitrilo se les añaden 20 ml de una solución acuosa de ácido sulfúrico del 80% y se agitan a 80°C durante 2 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 100 ml de tetrahidrofurano y se neutraliza con una solución acuosa de hidróxido sódico del 10 %. Se separa la fase orgánica, se le añaden otros 100 ml de tetrahidrofurano y 200 mg de paladio sobre carbón y se agita a 25°C con una presión de H₂ de 8 bares durante 20 h. Se separan los sólidos por filtración. Se añaden 300 ml de acetato de etilo al líquido filtrado y se extrae con una solución saturada de hidrogenocarbonato potásico. Se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 7% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

45 Rendimiento: 900 mg (5,958 mmoles; 23 %)
EM (ESI): $152 (M+H)^+$.

b) 5-amino-3H-quinazolin-4-ona

Se disuelven 900 mg (5,958 mmoles) de la 2,6-diaminobenzamida en 3,6 ml de N,N-dimetilacetamida y se les añaden 6,3 ml (57,01 mmoles) de ortoformiato de trimetilo y 792 μ l (8,865 mmoles) ácido sulfúrico del 98 %. Pasadas 16 h a 25°C se recoge la mezcla reaccionante con 20 ml de metanol y se elimina el disolvente con vacío. Se recoge de nuevo el residuo en 20 ml de metanol y se neutraliza con amoníaco concentrado. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 7% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

Rendimiento: 782 mg (4,852 mmoles; 81 %)
 EM (ESI): 162 (M+H)⁺.

Método 5

9-amino-2,3,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-1-ona

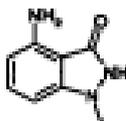


Se calientan a 100°C durante 5 h 500 mg (1,825 mmoles) 2-bromometil-6-nitro-metilbenzoato en 2 ml de fosforato de trimetilo. Por concentración con alto vacío se obtiene el 2-(dimetilfosfonometilo)-6-nitrometilbenzoato, que se emplea directamente para la reacción siguiente. En atmósfera de N₂ se disuelve el producto en bruto en 24 ml de tetrahidrofurano a -70°C, se le añaden por goteo 2,7 ml (2,7 mmoles) de una solución de hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano y a continuación se le añaden 430 mg (2,70 mmoles) de N-(2-oxoetil)-carbamato de tert-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla reaccionante lentamente a temperatura ambiente, se le añaden 5 ml de HCl 1 M y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran y por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo en una proporción de 95:5 a 75:25 se obtienen 338 mg (1,006 mmoles, 55 %) de una mezcla E/Z (= trans/cis) de 2-(3-tert-butoxicarbonilamino-prop-1-en-1-il)-6-nitro-metilbenzoato. Se trata esta mezcla E/Z con 10 ml de una solución metanólica saturada de hidróxido potásico durante 12 h. Después de acidificar con una solución acuosa 1 M de HCl y extraer con acetato de etilo se obtienen 302 mg (0,938 mmoles, 93%) de la mezcla E/Z del ácido 2-(3-tert-butoxi-carbonilamino-prop-1-en-1-il)-6-nitro-metilbenzoico. Se le añaden 20 mg de níquel Raney en 100 ml de metanol y se hidrogenan con una presión de 5 bares de H₂. Se separa el catalizador por filtración, se concentra el líquido filtrado y se agita a temperatura ambiente durante una noche con una mezcla 1:1 de ácido trifluoracético y diclorometano. Una vez eliminado el disolvente se obtienen 133 mg (0,686 mmoles, 73%) del ácido 2-amino-6-(3-amino-propil)-benzoico. La reacción posterior se lleva a cabo por disolución en 10 ml de THF y 10 ml de DCM por adición de 300 mg (1,570 mmoles) del clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N⁴-etilcarbodiimida y de 134 μ l (0,830 mmoles) de la N,N-diisopropil-etilamina y agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía con gel de sílice C18-RP y una mezcla eluyente formada por acetonitrilo y agua en una proporción de 5:95 a 95:5, a la que se ha añadido un 0,1 % de ácido fórmico.

Rendimiento: 28 mg (0,160 mmoles, 23 %) .
 EM (ESI): m/z = 177 (M+H)⁺.

Método 6

4-amino-1-metil-1,2-dihidro-indazol-3-ona



a) 4-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

A 5 g (27,5 mmoles) del ácido 2-amino-6-nitro-benzoico se les añaden 22,2 ml (225,3 moles) de HCl concentrado y 45 ml (30,0 moles) de una solución acuosa de nitrato sódico al 5 % y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se diluye la suspensión con 150 ml de H₂O dest. y se vierte por goteo sobre 350 ml de agua destilada, saturada con dióxido de azufre. A través de la mezcla reaccionante se hace burbujear el dióxido de azufre durante 30 min más. Luego se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min y después se deja enfriar lentamente a 20°C. Se filtra el precipitado formado.

Rendimiento: 1,7 g (9,5 mmoles, 35 %)
EM (ESI): m/z = 180 (M+H)⁺.

5 b) 1-metil-4-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

Se disuelven 306 mg (1,7 mmoles) de la 4-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona en 1 ml de N,N-dimetilacetamida, se les añaden 150 ml (2,4 mmoles) de yoduro de metilo y 500 μ l (2,32 mmoles) de N-etildisopropilamida y se agitan a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añaden a la mezcla reaccionante con 40 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se extraen con 50 ml de diclorometano. A continuación se seca la fase orgánica con MgSO₄, se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material de sustrato se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente de eluyente, formado inicialmente por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el punto final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo.

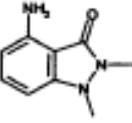
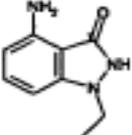
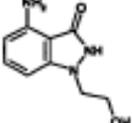
15 Rendimiento: 144 mg (0,7 mmoles, 44 %).
EM (ESI): m/z = 194 (M+H)⁺.
RMN-H¹: 3.90 (s, 3H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 10.53 (s, 1H)

20 c) 4-amino-1-metil-1,2-dihidro-indazol-3-ona

Se suspenden 140 mg (0,7 mmoles) de la 1-metil-4-nitro-1,2-dihidro-indazol-3-ona en 6 ml de etanol, se les añaden 600 mg (4,4 eq., 2,9 mmoles) de ditionito sódico, disueltos en 2 ml de agua destilada, y se agitan a 25 °C durante 15 min. A continuación se añade agua a la mezcla reaccionante y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Después se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se elimina el disolvente con vacío.

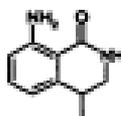
25 Rendimiento: 33 mg (0,2 mmoles, 28 %)
EM (ESI): m/z = 164 (M+H)⁺.

30 De modo similar a este método se obtienen la 4-amino-1,2-dihidro-indazol-3-ona y los compuestos siguientes.

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	178		178
	194		

Método 7

35 8-amino-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



40 a) 2-(cianometil-2-metil)-6-nitro-benzoato de metilo
Se disuelven 400 mg (1,8 mmoles) de 2-cianometil-6-nitro-benzoato de metilo en 13 ml de THF, se les añaden 114 μ l (1,8 mmoles) de yoduro de metilo, en atmósfera de nitrógeno se enfrían a -20 °C a continuación se les añaden a esta temperatura 250 mg (2,2 mmoles) de tert-butilato potásico. Después de 1 h se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material de soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo.

45 Rendimiento: 289 mg (1,2 mmoles, 68 %)
EM (ESI): 233 (M-H).

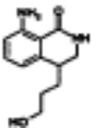
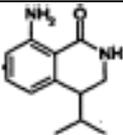
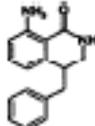
b) 8-amino-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven 400 mg (1,8 mmoles) del 2-(cianometil-2-metil)-6-nitro-benzoato de metilo en 13 ml de metanol y se les añaden 50 mg de níquel Raney. Se hidrogena la mezcla reaccionante a 25 °C con una presión de H₂ de 4 bares durante 16 h. Después se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 170 mg (0,8 mmoles, 46 %)

EM (ESI): 177 (M+H)⁺.

- 10 De modo similar a este método se obtienen la 8-amino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona y la 8-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona así como los compuestos siguientes.

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	221		205
	253		

15 Método 8

7-amino-indan-1-ona



20

a) Indan-4-ilamina

- 25 Se enfrían a 0-5°C 24 ml (349 mmoles) de ácido nítrico del 65 %. Enfriando con hielo se les añaden lentamente por goteo 28 ml (518,5 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría esta solución a 5°C y se les añaden lentamente por goteo, con agitación intensa y enfriando con hielo, 30 ml (232 mmoles) de indano enfriado a 0-5°C. Se agita la mezcla reaccionante a 0-5°C durante 30 min y después se deja calentar a 25°C con agitación durante 1 h. A continuación se vierte la solución por goteo sobre 150 ml de agua-hielo y se continúa la agitación durante 30 min. Se extrae la fase acuosa 3 veces con 200 ml de éter de dietilo cada vez. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con 200 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico cada vez y una vez con 150 ml de agua destilada. Después se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el producto en bruto en 250 ml de metanol y se le añaden 4,5 g de níquel Raney. Se hidrogena la mezcla reaccionante a 25°C con una presión de H₂ de 3 bares durante 16 h. Después se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por ciclohexano y acetato de etilo (75:25).

Rendimiento: 3,81 g (28,6 mmoles, 12 %).

EM (ESI): 134 (M+H)⁺.

- 40 RMN-H¹: 1.90-2.00 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.33-6.38 (m, 1H), 6.39-6.45 (m, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H).

b) N-indan-4-il-acetamida

- 45 A 226 mg (1,7 mmoles) de la indan-4-ilamina se les añaden 5 ml de anhídrido acético. Se agita la suspensión a 70 °C durante 16 h. Se vierte con agitación la solución resultante sobre 40 ml de agua destilada, se ajusta su pH a 7 con carbonato sódico y se extrae 3 veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Después se seca la fase orgánica con MgSO₄, se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material

para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por ciclohexano y acetato de etilo (70:30).

Rendimiento: 152 mg (0,9 mmoles, 51 %).

EM (ESI): 176 (M+M)⁺.

RMN-H¹: 1.93-2.03 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 6.94-7.01 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 9.25 (s, 1H).

c) N-(3-oxo-indan-4-il)-acetamida

Se disuelven 147 mg (0,84 mmoles) de la N-indan-4-il-acetamida en 10 ml de acetona y se les añaden 770 ml de una solución acuosa de sulfato magnésico al 15 %. Se enfría la solución a 0 °C y se le añaden en porciones 397 mg (2,490 mmoles) de permanganato potásico. Pasadas 2 h se diluye con 50 ml de agua y se extrae 3 veces con 20 ml de cloroformo cada vez. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por ciclohexano y acetato de etilo (85:15).

Rendimiento: 95 mg (0,500 mmoles, 60%).

EM (ESI): 190 (M+H)⁺.

d) 7-amino-indan-1-ona

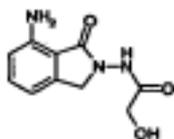
Se disuelven 500 mg (2,6 mmoles) de la N-(3-oxo-indan-4-il)-acetamida en 5 ml de etanol, se les añaden 5 ml de ácido clorhídrico del 18% y se agitan a 70 °C durante 3 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante con agitación sobre 100 ml de agua destilada, se ajusta su pH a 7 con carbonato sódico y se extrae 3 veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez. Luego se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 388 mg (2,6 mmoles, 100 %).

De modo similar a este método se obtiene la 8-amino-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona. Para ello, en lugar del indano se parte del 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

Método 9

N-(7-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)acetamida



a) 2-benciloxi-N-(7-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida

Se disuelven 870 mg (4,5 mmoles) de la 2-amino-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (obtención similar al método 2) en 82 ml de diclorometano y 64 ml de THF. A esta solución se le añaden 2,8 ml (3,3 eq., 20 mmoles) del cloruro de benciloacetato, 4,8 ml (28,0 mmoles) de la N-etildiisopropilamina y 10 mg de la N,N-dimetilaminopiridina y se agitan a 25°C durante 3 h. A continuación se añaden a la mezcla reaccionante 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y se extrae 3 veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por diclorometano:metanol (95:5).

Rendimiento: 910 mg (2,7 mmoles, 59 %).

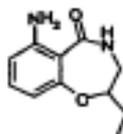
b) N-(7-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida

Se disuelven 790 mg (2,3 mmoles) de la 2-benciloxi-N-(7-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida en 100 ml de metanol y se les añaden 80 mg de hidróxido de paladio. Se hidrogena la mezcla reaccionante a 25°C con una presión de H₂ de 4 bares durante 48 h. Después se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por diclorometano:metanol (90:10).

Rendimiento: 210 mg (0,1 mmoles, 41 %).
EM (ESI): 222 (M+H)⁺.

5 Método 10

6-amino-2-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona



10

a) 2-amino-6-(1-aminometil-propoxi)-benzonitrilo

15 Se disuelven 2,01 g (22 mmoles) del 1-amino-2-butanol en 6,5 ml de 1,4-dioxano, se les añaden 880 mg (7,8 mmoles) de hidruro sódico y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla reaccionante se le añaden 2 g (14,7 mmoles) del 2-amino-6-fluorbenzonitrilo y se agita a 50°C durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 5% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

20

Rendimiento: 1,15 g (5,6 mmoles, 38 %).
EM (ESI): 206 (M+H)⁺.

b) ácido 2-amino-6-(1-aminometil-propoxi)-benzoico

25

Se disuelven 1,15 g (5,6 mmoles) del 2-amino-6-(1-aminometil-propoxi)-benzonitrilo en 10 ml de una solución etanólica de KOH al 20% y se agitan a 80°C durante 24 h. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 12% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

30

Rendimiento: 262 mg (1,2 mmoles, 21 %).
EM (ESI): 225 (M+H)⁺.

35 c) 6-amino-2-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona

40 Se disuelven 262 mg (1,2 mmoles) del ácido 2-amino-6-(1-aminometil-propoxi)-benzoico en 26 ml de THF, se les añaden 680 mg (3,5 mmoles) del clorhidrato de la 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,6 ml (3,5 mmoles) de la diisopropil-etilamina y se agitan a 50°C durante 3 h. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 4% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

40

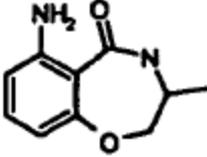
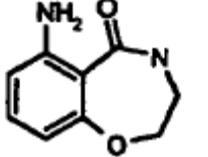
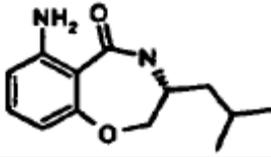
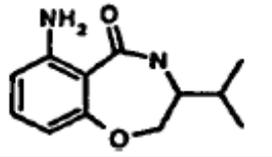
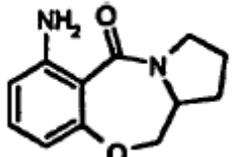
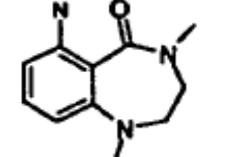
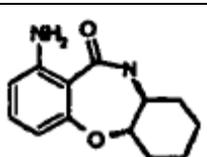
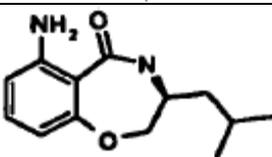
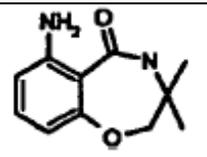
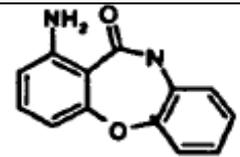
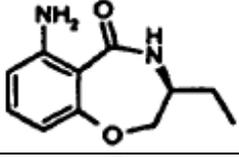
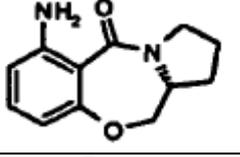
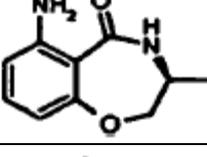
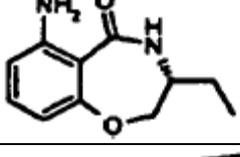
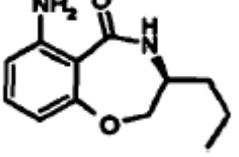
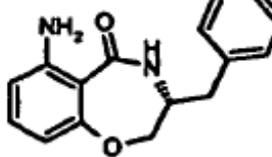
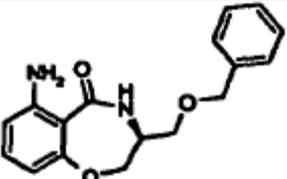
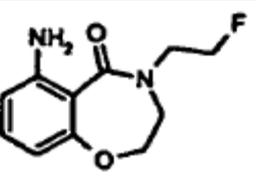
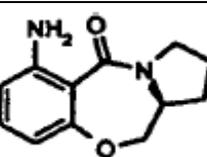
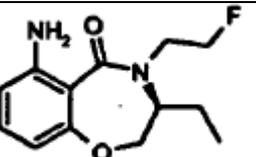
Rendimiento: 50 mg (0,2 mmoles, 21 %).
EM (ESI): 207 (M+H)⁺.

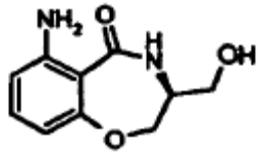
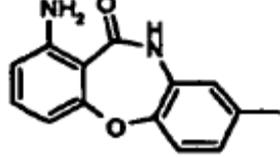
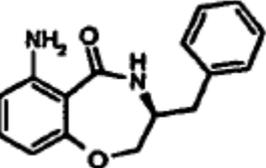
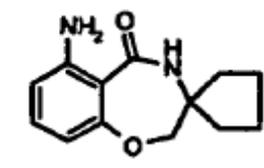
45

De modo similar a este método se obtienen los siguientes compuestos. Para ello se sustituye el 1-amino-2-butanol por el aminoalcohol correspondiente o por un 1,2-diaminoetileno adecuado.

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	207		251

ES 2 532 611 T3

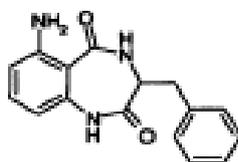
	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	193		179
	235		221
	219		206
	233		235
	207		227
	207		219
	193		207
	221		269
	299		225
	219		253

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	209		241
	269		233

Método 11

6-amino-3-bencil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona

5



a) 2-(2-amino-6-nitro-benzoilamino)-3-fenil-propionato de metilo

10

A 1,18 g (6,5 mmoles) del ácido 2-amino-6-nitrobenzoico, 1,0 g (4,6 mmoles) del clorhidrato del éster metílico de la D,L-fenilalanina, 4,05 ml (23,2 mmoles) de la N-etildiisopropilamina se les añaden 2,5 ml de tetrahidrofurano. A esta mezcla reaccionante se le añaden 1,71 g (5,1 mmoles) del tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y se agita a 50°C durante 12 h. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por ciclohexano y acetato de etilo (50:50).

15

Rendimiento: 1,04 g (3,03 mmoles, 65 %).

EM (ESI): 344 (M+H)⁺.

20

b) ácido 2-(2-amino-6-nitro-benzoilamino)-3-fenil-propiónico

Se disuelven 1,04 g (3,03 mmoles) del 2-(2-amino-6-nitro-benzoilamino)-3-fenil-propionato de metilo en 3 ml de KOH etanólico del 20% y se agitan a 50°C durante 1,5 h. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 15% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

25

Rendimiento: 636 mg (1,9 mmoles, 64 %).

EM (ESI): 329 (M+H)⁺.

RMN-H¹: 2.86 -2.94 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.22 -3.29 (m, 1H), 6.97 -7.02 (m, 1H), 7.12 -7.21 (m, 2H), 7.21 1H), 4.30 -4.38 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.89 -6.96 (m, -7.27 (m, 2H), 7.28 -7.35 (m, 2H), 8.33 -8.43 (m, 1H).

30

c) ácido 2-(2,6-diamino-benzoilamino)-3-fenil-propiónico

35

Se disuelven 410 mg (1,25 mmoles) del ácido 2-(2-amino-6-nitro-benzoilamino)-3-fenil-propiónico en 50 ml de metanol y se les añaden 40 mg de paladio sobre carbón (10% de Pd). Se hidrogena la mezcla reaccionante a 25°C con una presión de H₂ de 5 bares durante 9 h. Después se separa el catalizador por filtración, se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo.

40

Rendimiento: 88 mg (0,29 mmoles, 24 %).

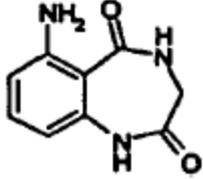
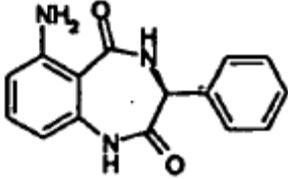
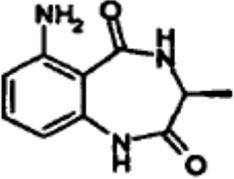
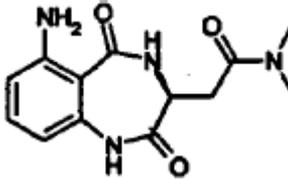
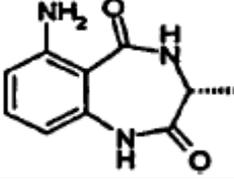
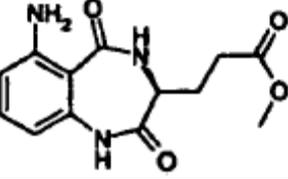
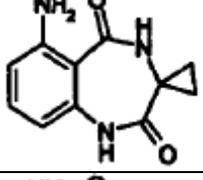
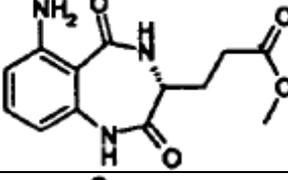
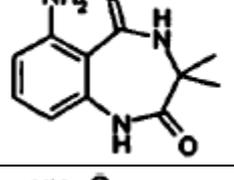
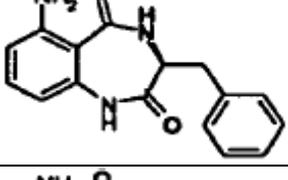
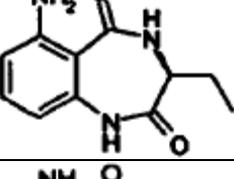
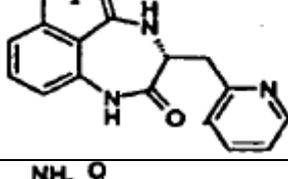
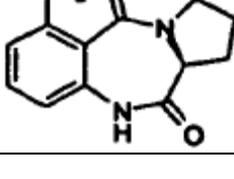
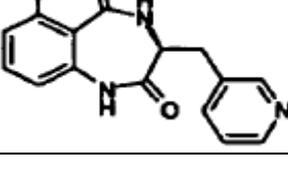
EM (ESI): 300 (M+H)⁺.

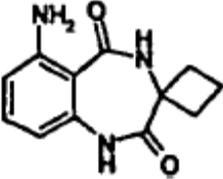
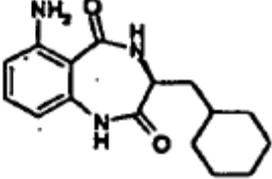
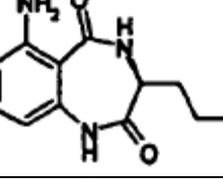
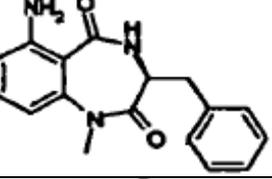
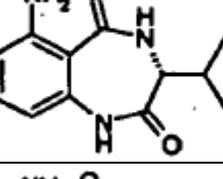
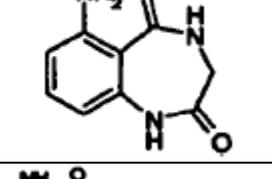
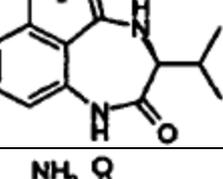
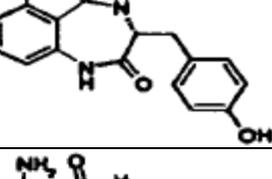
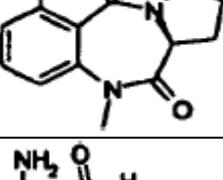
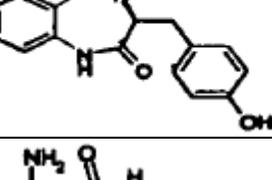
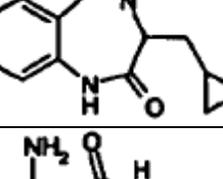
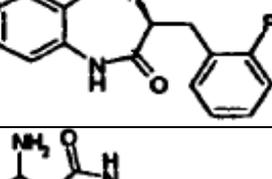
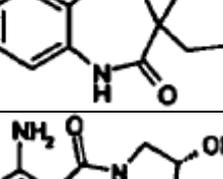
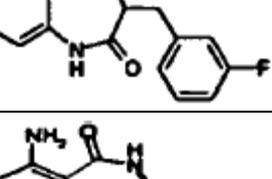
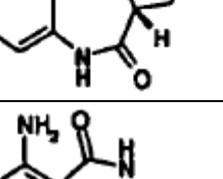
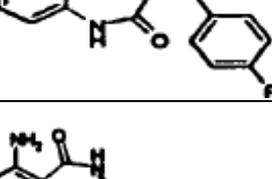
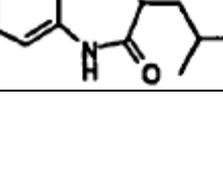
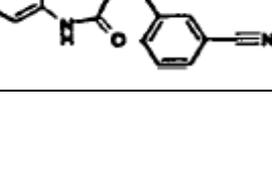
d) 6-amino-3-bencil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona

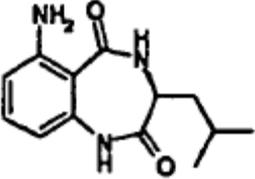
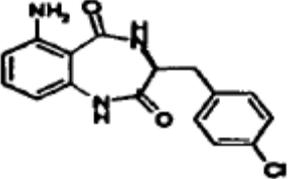
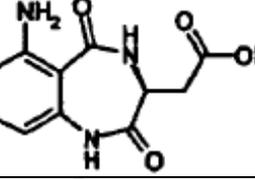
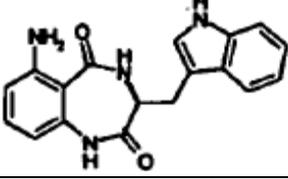
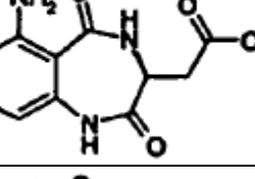
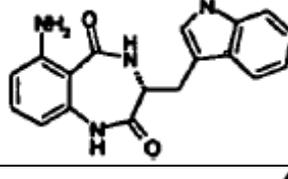
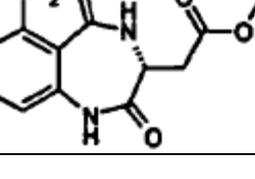
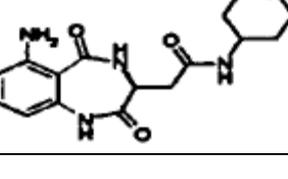
Se disuelven 88 mg (0,3 mmoles) del ácido 2-(2,6-diamino-benzoilamino)-3-fenil-propiónico en 2 ml de THF, se les añaden 143 mg (0,9 moles) del clorhidrato de la l-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida y 103 ml (0,6 mmoles) de la diisopropil-etilamina y se agitan a 50°C durante 17 h. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 5% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

Rendimiento: 22 mg (0,08 mmoles, 27 %).
EM (ESI): 282 (M+H)⁺.

De modo similar al método 11 se obtienen los compuestos siguientes.

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	192		268
	206		277
	206		278
	218		278
	220		282
	220		283
	232		283

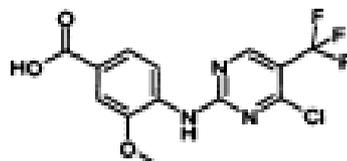
	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	232		288
	234		296
	234		192
	234		298
	246		298
	246		300
	246		300
	248		300
	248		307

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	248		316 / 318
	250		321
	265		321
	265		346

Método 12

2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina

5



Se suspenden 7,36 g (44 mmoles) del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico en 80 ml de una solución acuosa de tampón fosfato (pH 6,3) y se les añaden 9,5 g (44 mmoles) de la 2,4-dicloro-5-trifluor-metil-pirimidina, disueltos en 240 ml de 1,4-dioxano. Después de 4 h a 100°C se enfría la mezcla reaccionante a 0 °C para que cristalice. Se filtra el precipitado, se añaden al líquido filtrado 150 ml de acetato de etilo y se lava 2 veces con 200 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico cada vez. Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se elimina el disolvente con vacío. Se suspende el producto en bruto en 10 ml de n-hexano y se calienta a reflujo. Se filtra el precipitado, se suspende en 48 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se calienta a 65°C durante 1 h. A continuación se enfría la solución a 0° C para que cristalice. Se filtra el precipitado, se acidifica el líquido filtrado con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se le añaden 100 ml de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se recristaliza el residuo en acetato de etilo.

Rendimiento: 330 mg (0,95 mmoles, 2 %).
EM (ESI): 348 (M+H)⁺.
RMN-H¹: 1.55 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 7.61 -7.64 (m, 1H), 7.79 -7.85 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.59 -8.63 (m, 1H), 8.66 (s, 1H).

25 Método 13

4-(4-amino-ciclohexil)-morfolina



a) dibencil-(4-morfolino-4-il-ciclohexil)-amina

5 Se disuelven 3,9 g (30 mmoles) de la 4-dibencilamino-ciclohexanona en 100 ml de diclorometano, se les añaden 3,9 g (45 mmoles) de morfolina y 9,5 g (45 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico y se agitan a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se añaden agua y carbonato potásico, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea acetato de etilo, al que se han añadido un 10% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco. Las fracciones apropiadas se concentran con vacío.

Rendimiento: 6,6 g (18 mmoles, 60%) de isómero cis
2 g (5,4 mmoles, 18%) de isómero trans.

15

b) trans-4-morfolino-4-il-ciclohexilamina

20 Se disuelven 7,2 g (16,4 mmoles) de la trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina en 100 ml de metanol y se hidrogenan a 30-50°C con 1,4 g de paladio sobre carbón (10% de Pd). Se elimina el disolvente con vacío y se recristaliza el residuo en etanol y ácido clorhídrico concentrado.

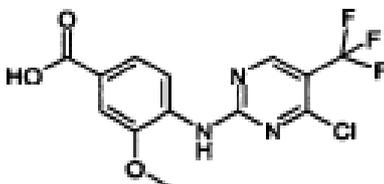
Rendimiento: 3,9 g (15,2 mmoles, 93%).
Punto de fusión: 312°C.

25 De modo similar al método 13 se obtienen los compuestos siguientes.

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	169		213
	211		238

30 Método 14

2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina



35

a) 2-(4-benciloxicarbonil-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina

40 Se disuelven 2 g (9,217 mmoles) de la 2,4-dicloro-5-trifluormetilpirimidina en 4 ml de dioxano y se les añaden 6,01 g (18,430 mmoles) de carbonato de cesio y 2,16 g (7,363 mmoles) del 4-amino-3-metoxibenzoato de bencilo (WO 9825901). Se agita esta suspensión a 100 °C durante 30 h. Se añade a la suspensión en cada caso 50 ml de diclorometano y de metanol y se separan los componentes insolubles por filtración. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por un 85% de ciclohexano y un 15% de acetato de etilo.

Rendimiento: 1,03 g (2,360 mmoles; 26 %).

UV máx: 320 nm

EM (ESI): 438 / 440 (M+H)⁺ reparto de Cl

436 / 438 (M -H)⁻ reparto de Cl.

b) 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina

Se disuelve 1 g (2,284 mmoles) de la 2-(4-benciloxicarbonil-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina en 50 ml de THF y se les añaden 100 mg de hidróxido de paladio. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y con una presión de hidrógeno de 4 bares durante 16 h. A continuación se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 0,76 g (2,192 mmoles; 96 %).

UV máx: 288 nm.

EM (ESI): 346 / 348 (M -H)⁻ reparto de Cl.

De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes.

2-((4-carboxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina

EM (ESI): 316 / 318 (M -H)⁻ reparto de Cl.

2-[4-(4-benciloxicarbonil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina

EM (ESI): 492/494 (M +H)⁺ reparto de Cl.

2-[4-(4-benciloxicarbonil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina

EM (ESI): 522/524 (M +H)⁺ reparto de Cl.

Método 15

3-pirrolidin-1-il-ciclobutilamina



a) (3-benciloxi-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo

Se suspenden 9,28 g (45 mmoles) del ácido 3-benciloxi-ciclobutanocarboxílico (Org. Lett. 6(11), 1853-1856, 2004) en 80 ml de tert-butanol seco y se les añaden 5,1 g (50 mmoles) de trietilamina y 13,8 g (50 mmoles) de difenilesterazida del ácido fosfórico. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 20 h. Se elimina el disolvente con vacío y se recoge el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica 3 veces con hidróxido sódico 2 N, se seca con sulfato sódico y se elimina el diclorometano con vacío. Se recristaliza el producto en bruto en acetonitrilo (1 g de producto en bruto en 5 ml de acetonitrilo).

Rendimiento: 5,98 g (22 mmoles; 48 %).

EM (ESI): 178 (M +H -boc)⁺ separación del Boc en el detector de masas

b) (3-hidroxi-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo

Se suspenden 2,77 g (10 mmoles) del (3-benciloxi-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo en 100 ml de metanol y se les añaden 200 mg de hidróxido de paladio. Se agita la mezcla reaccionante a 45°C y con una presión de H₂ de 45 bares durante 5 h, a continuación se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en cloroformo y se lava 3 veces con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 1,53 g (8,2 mmoles; 82 %).

EM (ESI): 188 (M+H)⁺.

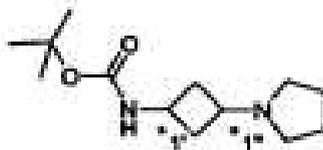
c) (3-tosil-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo

Se depositan 18,7 g (100 mmoles) del (3-hidroxi-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo y 12,1 g (120 mmoles) de trietilamina en 500 ml de cloroformo. Con agitación se añaden por goteo a esta solución a 0 °C 20,5 g (105 mmoles) de cloruro de tosilo, disueltos en 150 ml de cloroformo. A continuación se deja calentar a temperatura ambiente y se continúa agitando durante 2 h. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico diluido, con una solución de hidrogenocarbonato sódico y con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 28,30 g (83 mmoles; 83 %).
EM (ESI): 342 (M+H)⁺.

d) (3-pirrolidin-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo

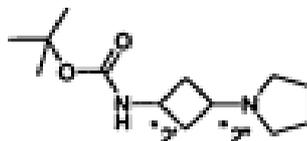
Se disuelven 34,1 g (100 mmoles) del (3-tosil-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo en 750 ml de pirrolidina y se les añade una cantidad catalíticamente suficiente de DMAP. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 20 h. Se elimina la pirrolidina con vacío, se recoge el residuo en 500 ml de acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. El producto en bruto está formado -al igual que en todas las reacciones similares- por una mezcla de 2 compuestos isómeros, que se separan por cromatografía de columna. Como fase estacionaria se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 9% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco. Las sustancias que se eluyen en primer lugar se denominan del modo siguiente:



25 Rendimiento de producto A: 1 g (4,17 mmoles; 4 %).

Valor RF (gel de sílice; diclorometano:metanol:amoníaco acuoso conc. = 90:9:1)= 0,62.

Las sustancias que se eluyen en segundo lugar se denominan del modo siguiente:



30

Rendimiento de producto C: 2,00 g (8,33 mmoles; 8 %).

Valor RF (gel de sílice; diclorometano:metanol:amoníaco acuoso conc. = 90:9:1)= 0,53.

35 e) (*1',*1'')-3-pirrolidin-1-il-ciclobutilamina



40

Se agita a 40 °C durante 2 h 1 g (4,17 mmoles) del (3-pirrolidin-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo (producto A del paso anterior) en 20 ml de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se recristaliza el residuo en etanol.

Rendimiento: 0,43 g (2,786 mmoles; 67 %).
EM (ESI): 141 (M+H)⁺.

45

De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	170		143
	210		198
	184		196
	224		194
	171		183
	212		

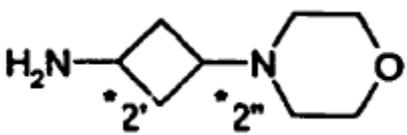
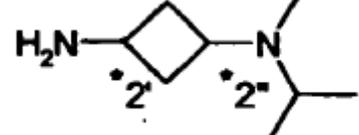
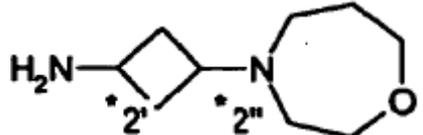
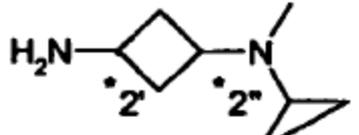
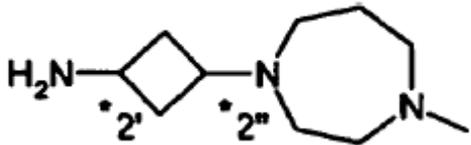
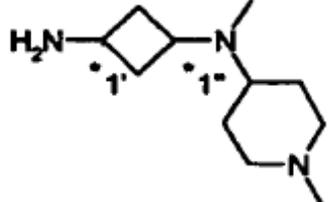
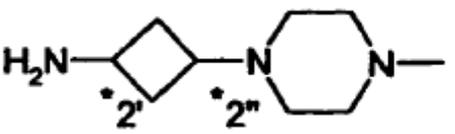
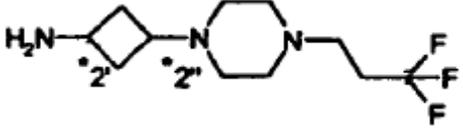
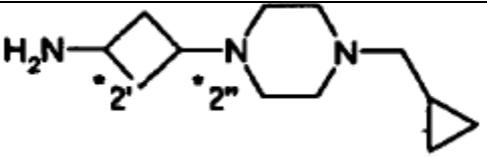
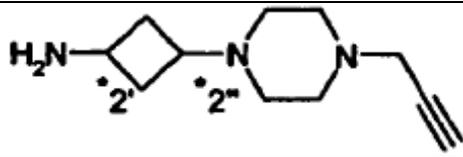
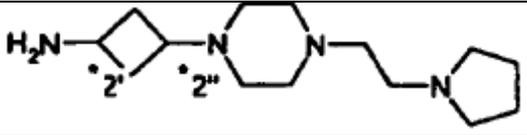
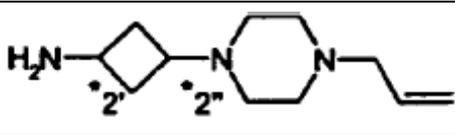
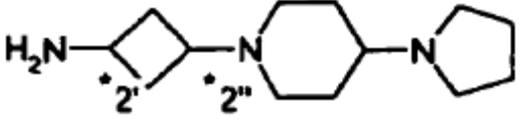
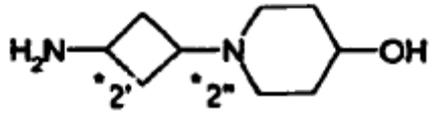
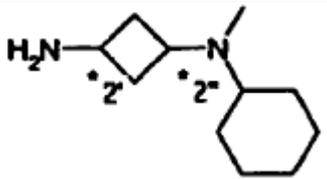
(*2', *2'')-3-pirrolidin-1-il-ciclobutilamina



- 5 Se agita a 40 °C durante 2 h 1 g (4,17 mmoles) del (3-pirrolidin-ciclobutil)-carbamato de tert-butilo (producto C del paso anterior) en 20 ml de una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se recristaliza el residuo en etanol.
- 10 Rendimiento: 0,43 g (3,09 mmoles; 74 %).
EM (ESI): 141 (M+H)⁺.

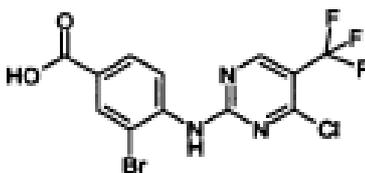
De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) +		EM (ESI) (M+H) +
	155		212

	EM (ESI) (M+H) +		EM (ESI) (M+H) +
	157		143
	171		141
	184		198
	170		251
	210		194
	253		196
	224		171
	183		

Método 16

5 2-(4-carboxi-2-bromo-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina

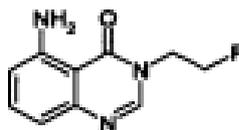


5 Se disuelve 1 g (3,15 mmoles) de la 2-(4-carboxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina en 5 ml de DMF y se le añaden en porciones 3,36 g (18,89 mmoles) de la N-bromosuccinimida. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 2% de agua y un 98% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se ha añadido previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico.

Rendimiento: 0,57 g (1,44 mmoles; 46 %).
EM (ESI): 396 / 398 (M-H)⁺ reparto de Cl/Br.

15 Método 17

5-amino-3-(2-fluor-etil)-3H-quinazolin-4-ona

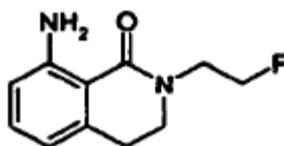


20 A 500 mg (3,102 mmoles) de la 5-amino-3H-quinazolin-4-ona se le añaden 2 ml (15,596 mmoles) del 1-bromo-2-fluoretano. Se añaden después 125 mg (3,125 mmoles) de hidruro sódico y se agita a temperatura ambiente durante 5 días. Se diluye la mezcla reaccionante con 100 ml de acetato de etilo y se lava con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. A la fase acuosa se le añaden 50 ml de hidróxido sódico 1 N y se extrae 5 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se ha añadido previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico.

30 Rendimiento: 67 mg (0,323 mmoles; 10 %).
EM (ESI): 208 (M+H)⁺.

35 Método 18

8-amino-2-(2-fluor-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



40 a) 8-dibencilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven 1,466 g (9,039 mmoles) de la 8-amino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en 15 ml de DMF y se les añaden 3,226 g (23,340 mmoles) de carbonato potásico y 3,808 ml (31,420 mmoles) de bromuro de bencilo. Se agita esta mezcla reaccionante a 50°C durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se extrae con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se secan las fases orgánicas y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 1,670 g (4,877 mmoles; 54 %).
EM (ESI): 343 (M+H)⁺.

b) 8-dibencilamino-2-(2-fluor-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

5 A 1,06 g (3,095 mmoles) de la 8-dibencilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona se le añaden 1,5 ml (12 mmoles) del 1-bromo-2-fluor-etano y a temperatura ambiente se le añaden en porciones durante un período de tiempo de 30 h 780 mg (19,50 mmoles) de hidruro sódico. Se diluye mezcla reaccionante con acetato de etilo y se extrae con una solución de hidrogenocarbonato sódico. Se secan las fases orgánicas y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 5% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

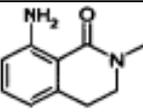
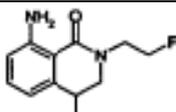
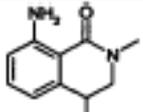
10 Rendimiento: 0,83 g (2,136 mmoles; 69 %).
EM (ESI): 389 (M+H)⁺.

15 c) 8-amino-2-(2-fluor-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven 830 mg (2,136 mmoles) de la 8-dibencilamino-2-(2-fluor-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en 50 ml de metanol y se les añaden 80 mg de hidróxido de paladio. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con una presión de H₂ de 4,5 bares durante 48 h. A continuación se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

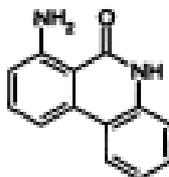
20 Rendimiento: 0,403 g (1,935 mmoles; 91 %).
EM (ESI): 209 (M+H)⁺.

25 De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	177		223
	191		

Método 19

30 7-amino-5H-fenantridin-6-ona



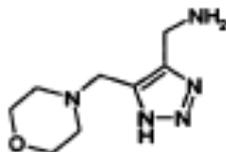
35 En atmósfera de argón se depositan 250 mg (1,16 mmoles) del 2-cloro-6-nitro-benzoato de metilo, 458 mg (1,392 moles) de carbonato de cesio, 211 mg (1,218 mmoles) del ácido 2-nitrofenilborónico y 18 mg (0,035 moles) del bis(tri-tert-butilfosfina)paladio (0) y se les añaden 0,8 ml de dioxano. Se agita esta mezcla reaccionante a 80°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico 1 N. Se seca la fase orgánica y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se ha añadido previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. Se liofilizan las fracciones apropiadas. Se disuelven 71 mg del producto intermedio resultante en 50 ml de metanol y se les añaden 10 mg de paladio sobre carbón. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con una presión de H₂ de 4,5 bares durante 48 h. A la solución reaccionante se le añaden 50 ml de diclorometano, se trata la mezcla en el baño de ultrasonidos durante 5 min y a continuación se separa el catalizador por filtración. Se elimina el disolvente con vacío.

45 Rendimiento: 46 mg (0,221 mmoles; 94 %).

EM (ESI): 211 (M+H)⁺.

Método 20

5 C-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-metilamina



10 Se disuelven 18,021 g (100 mmoles) del 1-azido-4-morfolino-2-butino y 19,728 g (100 mmoles) de la dibencilamina en 100 ml de dioxano y se calientan con agitación a 80 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 20 h se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 5% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco. Se reúnen las fracciones apropiadas y se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en 480 ml de metanol y se le añaden 30 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado y 1 g de paladio sobre carbón. Se agita esta mezcla reaccionante a 50°C con una presión de H₂ de 50 bares durante 5 h. A continuación se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

20 Rendimiento: 8,588 g (28,00 mmoles; 28%).
EM (ESI): 198 (M+H)⁺.

Método 21

25 4-morfolin-4-ilmetil-ciclohexilamina



30 Se disuelven 2,5 g (11 mmoles) del trans-(4-formil-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo en 25 ml de dimetilacetamida y se les añaden 1 ml (11 mmoles) de morfina y 0,7 ml de ácido acético. A esta mezcla se le añaden 2,4 g (11,3 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico, disueltos en 12,5 ml de dimetilacetamida. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre 250 ml de una solución de hidrogenocarbonato potásico al 10% y se extrae esta mezcla 3 veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y a continuación se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en 20 ml de diclorometano y 20 ml de ácido trifluoracético y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se eliminan con vacío.

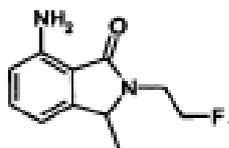
35 Rendimiento: 4,22 g (9,9 mmoles; 90 %) (doble sal de ácido trifluoracético)
EM (ESI): 199 (M+H)⁺.

40 De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	157		183
	157		169

Método 22

45 7-amino-2-(2-fluor-etil)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona



5 Se suspenden 10 g (42,157 mmoles) del 2-acetil-6-nitro-benzoato de metilo (J. Org. Chem. 17, 164-76, 1952), 6,06 g (54,804 mmoles) de la 2-fluoretilamina y 9,32 ml (54,804 mmoles) de la N-etildiisopropilamina en 25 ml de tolueno y se agitan a reflujo durante 40 h. Se diluye la mezcla reaccionante con 400 ml de metanol y se le añaden 2,5 g de paladio sobre carbón. A continuación se agita a temperatura ambiente con una presión de H₂ de 5 bares durante 48 h. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por ciclohexano y acetato de etilo (70:30).

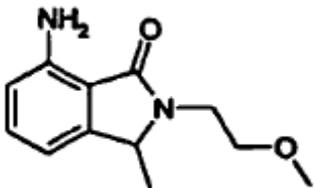
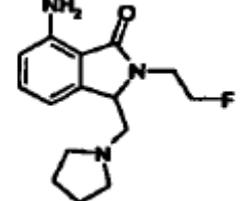
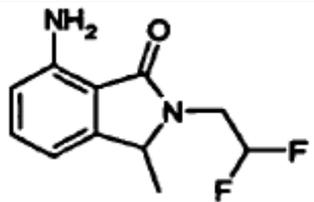
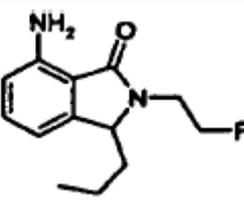
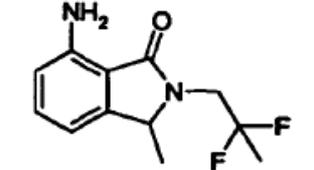
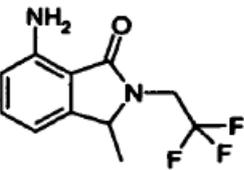
10 Rendimiento: 3,83 g (18,404 mmoles, 43 %).

EM (ESI): 209 (M+H)⁺.

UV máx: 318 nm.

15 De modo similar a este proceso empleando el correspondiente derivado del 6-nitro-benzoato de metilo se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	163		223
	177		225
	203		239
	207		253
	217		252

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	221		278
	227		237
	241		245

Método 23

2-azetidín-1-il-etilamina

5



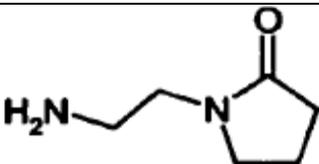
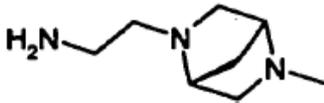
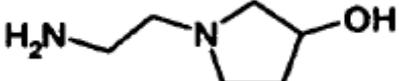
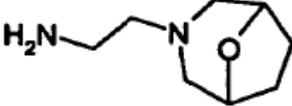
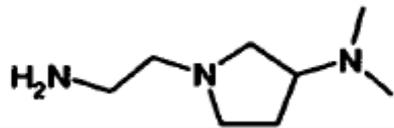
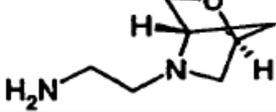
Se disuelven 500 ml (7,49 mmoles) de azetidina en 15 ml de acetonitrilo y se les añaden 4,831 g (34,822 mmoles) de carbonato potásico y 445 µl (7,038 mmoles) de cloroacetonitrilo. Se agita esta mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h. A esta mezcla reaccionante se le añaden 20 ml de éter de dietilo, se agita la suspensión durante 10 min y se separan por filtración los componentes sólidos. Se elimina con vacío el disolvente del líquido filtrado. Se disuelven 463 mg (4,816 mmoles) de este producto intermedio en 50 ml de amoníaco metanólico 7 N y se les añade níquel Raney. Se agita la mezcla reaccionante a 60°C con una presión de H₂ de 20 bares durante 2 h. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

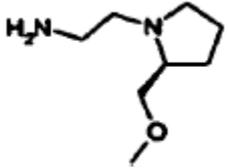
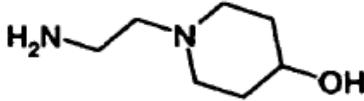
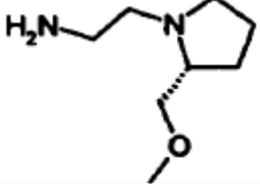
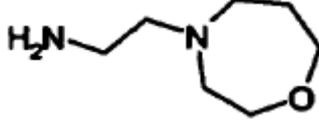
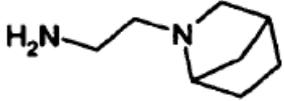
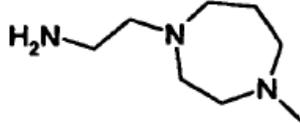
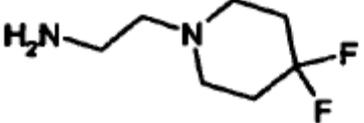
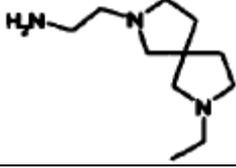
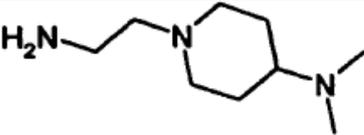
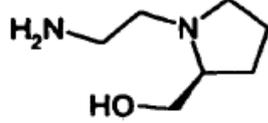
15

Rendimiento: 365 mg (3,664 mmoles, 48 %).
EM (ESI): 101 (M+H)⁺.

De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

20

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	129		156
	131		157
	158		143

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	159		145
	159		145
	141		158
	165		198
	172		145

Método 24

- 5 ((S)-3-amino-pirrolidin-1-il-acetonitrilo



- 10 Se disuelve 1 g (5,369 mmoles) de la (S)-3-(Boc-amino)-pirrolidina en 20 ml de acetonitrilo y se le añaden 4,831 g (34,822 mmoles) de carbonato potásico y 322 μ l (5,101 mmoles) de cloroacetonitrilo. Se agita esta mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h. A esta mezcla reaccionante se le añaden 20 ml de éter de dietilo, se agita la suspensión durante 10 min y se separan los componentes sólidos por filtración. Se eliminan con vacío los disolventes del líquido filtrado. Se disuelve el producto intermedio en 2 ml de dioxano, se le añaden 13 ml de ácido clorhídrico dioxánico 4 N y se agita t. amb. durante una noche. A continuación se elimina el disolvente con vacío.

15 Rendimiento: 500 mg (3,995 mmoles, 74 %).
EM (ESI): 126 (M+H)⁺.

20 Método 25

(R)-2-pirrolidin-1-il-propilamina



25

a) (R)-2-pirrolidin-1-il-propionamida

5 Se suspenden 2 g (16,055 mmoles) del clorhidrato de la R-alaninamida, 6,67 g (16,083 mmoles) de carbonato potásico y 8 mg (0,048 mmoles) de yoduro potásico en 50 ml de acetonitrilo y a continuación se les añaden 1,921 ml (16,083 mmoles) del 1,4-dibromobutano. Se agita esta mezcla reaccionante a reflujo durante 14 h. Se añaden a esta mezcla reaccionante 100 ml de ácido clorhídrico 1 N y 100 ml de diclorometano. Se separa la fase orgánica y se desecha. Se ajusta la fase acuosa a pH básico con hidróxido sódico y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

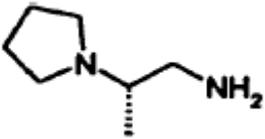
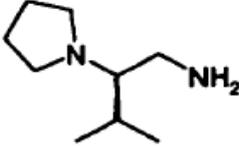
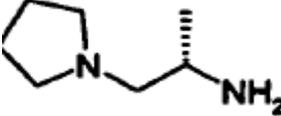
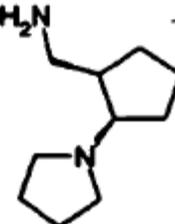
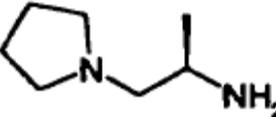
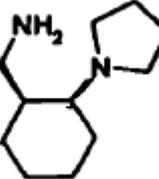
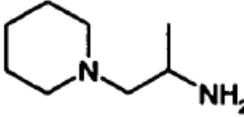
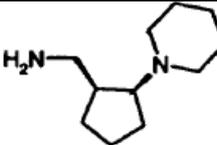
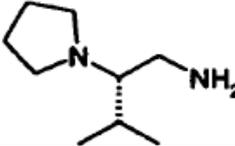
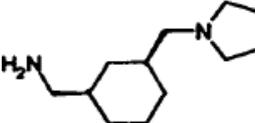
10 Rendimiento: 1,305 g (9,177 mmoles, 57 %).
EM (ESI): 143 (M+H)⁺.

b) (R)-2-pirrolidin-1-il-propilamina

15 En atmósfera de nitrógeno se depositan 31,65 ml de una solución 1 M (THF) de hidruro de litio y aluminio y se les añade a 0 °C 1 g (7,032 mmoles) de la (R)-2-pirrolidin-1-il-propionamida, disuelto en 2 ml de THF. Se agita la mezcla reaccionante a 50 °C durante 48 h. Enfriando con hielo se añaden a la mezcla reaccionante 100 ml de metanol y a continuación la misma cantidad de diclorometano. A esta mezcla se le añaden aprox. 25 g de gel de sílice y se elimina el disolvente con vacío. Se coloca este gel de sílice sobre el embudo de la filtración con vacío, en el que previamente se habían colocado aprox. 75 g de gel de sílice. Se lava el embudo del filtro en porciones con un total de 500 ml de una mezcla formada por diclorometano, metanol y amoníaco acuoso conc. (90:9:1). Se elimina la mayor parte del disolvente con un vacío de 200 mbares y una temperatura de fondo de aprox. 50 °C. Se destila el producto a 69-71 °C y con un vacío de 10 mbares.

25 Rendimiento: 160 mg (1,248 mmoles, 18 %).
EM (ESI): 129 (M+H)⁺.

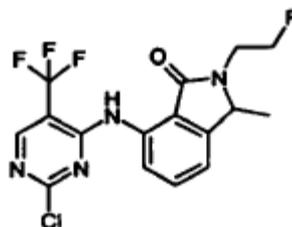
De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	129		157
	129		169
	129		183
	143		183
	157		197

30

Método 26

2-cloro-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina



5

Se disuelven 1,1 g (5,07 mmoles) de la 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina en 1 ml de dioxano y se les añaden 0,9 g (4,322 mmoles) de la 7-amino-2-(2-fluor-etil)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (método 22) y 0,9 ml (5,257 mmoles) de diisopropiletilamina. Se agita esta mezcla a 80 °C durante 1 h. A continuación se elimina el disolvente con vacío.

10 Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 20% de agua y un 80% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le han añadido previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. A las fracciones apropiadas se les añade el diclorometano, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina su disolvente con vacío.

15

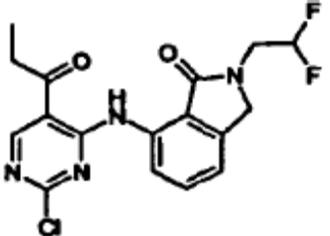
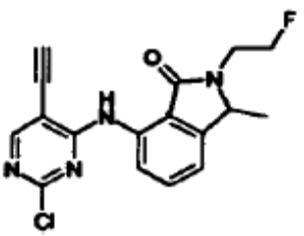
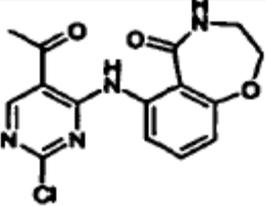
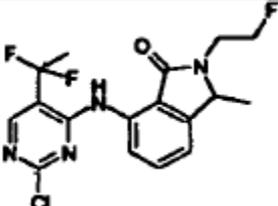
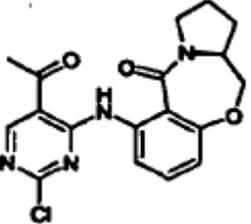
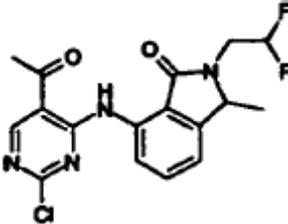
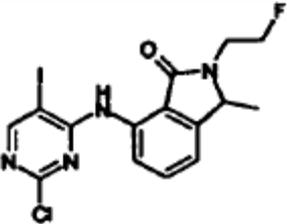
Rendimiento: 485 mg (1,250 mmoles, 25 %).

EM (ESI): 389/391 (M+H)⁺; reparto de Cl.

20

De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes. Los derivados de anilina empleados se han descrito en los complementos del método 2, en el método 10 y en los complementos del método 10. La obtención de los derivados de la 2,4-dicloropirimidina ya es conocida por la bibliografía técnica o puede llevarse a cabo por métodos similares a los ya conocidos de la bibliografía técnica.

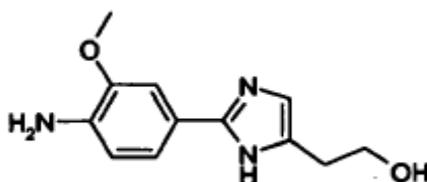
	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	363 / 365		355 / 357
	367 / 369		399 / 401
	349 / 351		366 / 368

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	381 / 383		345 / 347
	333 / 335		385 / 387
	373 / 375		381 / 383
	447 / 449		

Método 27

2-[2-(4-amino-3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etanol

5



a) 3-metoxi-4-nitro-benzonitrilo

- 10 Se disuelven 25 g (150,504 mmoles) del 3-fluor-4-nitrobenzonitrilo y 25 g (462,757 mmoles) de metóxido sódico a 0°C en 125 ml de THF. Se agita esta mezcla reaccionante durante 30 min. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío.

- 15 Rendimiento: 25,092 g (140,852 mmoles, 94%).
UV máx: 334 nm.

b) 3-metoxi-4-nitro-benzamidina

- 20 Se diluyen 99 ml (99 mmoles) de una solución de bis-trimetilsililamida de litio (1 mol/l en THF) con 640 ml de THF, se enfrían a 10°C y se les añaden 8,3 g (46,591 mmoles) del 3-metoxi-4-nitro-benzonitrilo. Se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante 10 min. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añaden 80 ml de ácido clorhídrico 3 N. Se

concentra la mezcla reaccionante con vacío y se extrae con agua y acetato de etilo. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 14 con hidróxido sódico 3 N. A continuación se filtra el producto con succión.

Rendimiento: 14,30 g (producto en bruto: pureza del 60%).

5 EM (ESI): 196 (M+H)⁺.

UV máx: 334 nm.

c) ácido [2-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-acético

10 Se disuelven 7 g (pureza del 60%, 21,519 moles) de la 3-metoxi-4-nitro-benzamidina en metanol, se les añaden 11 ml (44 mmoles) de ácido clorhídrico dioxánico 4 N y los disolventes se eliminan con vacío. Se suspenden el residuo y 6,13 g (44,384 mmoles) de carbonato potásico en 350 ml de acetonitrilo y se les añaden 3,24 ml (22,764 mmoles) del 4-cloroacetoacetato de etilo y 880 mg (5,301 mmoles) de yoduro potásico. Se agita la mezcla reaccionante a 45 °C durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se le añade hidróxido sódico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 1 con HCl 1 N y se satura con cloruro sódico. A continuación se filtra el producto con succión.

Rendimiento: 1,45 g (5,230 mmoles, 24%).

20 EM (ESI): 278 (M+H)⁺

UV máx: 294 nm

d) 2-[2-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etanol

25 Se disuelven 1,45 g (5,23 mmoles) del ácido [2-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-acético en 36 ml de THF, se enfrían a 0 °C y se les añaden 10 ml (18 moles) de un complejo de borano-THF (1,8 moles/l). Después de 1 h se calienta la mezcla a 20 °C y se agita durante 16 h. Se añade agua hasta que finalice el desprendimiento de gases. A continuación se extrae con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con acetato de etilo, 2 veces. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

30 Rendimiento: 0,65 g (2,465 mmoles, 47%).

EM (ESI): 264 (M+H)⁺.

UV máx: 298 nm.

e) 2-[2-(4-amino-3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etanol

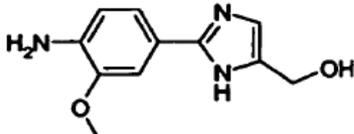
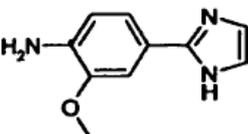
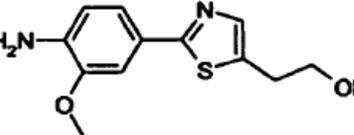
35 Se disuelven 0,144 g (0,547 mmoles) de 2-[2-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etanol en 100 ml de metanol y se les añaden 0,08 g de paladio (al 5%) sobre carbón. Se hidrogena la mezcla reaccionante a 20 °C con una presión de H₂ de 4 bares durante 16 h. Se filtra con succión el paladio sobre carbón y se elimina el metanol con vacío.

40 Rendimiento: 87 mg (0,373 mmoles, 68%).

EM (APCI): 234 (M+H)⁺.

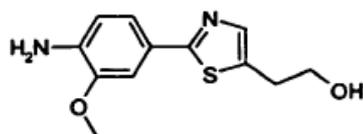
UV máx: 314 nm.

45 De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	220		190
	251		

Se obtiene el 2-[2-(4-amino-3-metoxi-fenil)-tiazol-5-il]-etanol de modo similar al proceso recién descrito. En lugar de la 3-metoxi-4-nitro-benzamidina se emplea para la ciclación la 4-amino-3-metoxi-tiobenzamida (obtenida de modo similar al descrito en J. Am. Soc. 82, 2656, 1960).

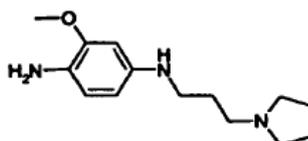
50



EM (ESI): 251 (M+H)⁺.

5 Método 28

2-metoxi-N4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benceno-1,4-diamina



10

a) (3-metoxi-4-nitro-fenil)-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amina

15 Se disuelven 1 g (5,884 mmoles) del 4-fluor-2-metoxi-1-nitro-benceno, 975 mg (7,369 mmoles) de la 1-(3-aminopropil)pirrolidina y 1,5 ml (8,765 mmoles) de la diisopropiletilamina en 5 ml de dioxano y se agitan a 95 °C durante 24 h. Los disolventes se eliminan con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido previamente un 15% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

20 Rendimiento: 1,07 g (3,827 mmoles; 65 %).
EM (ESI): 280 (M+H)⁺.

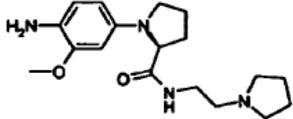
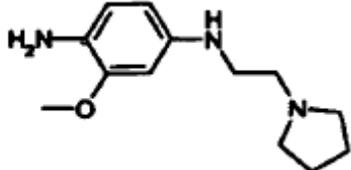
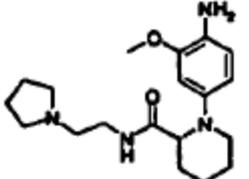
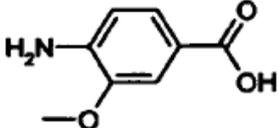
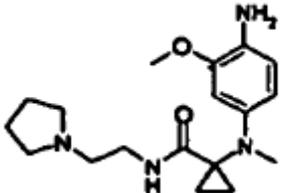
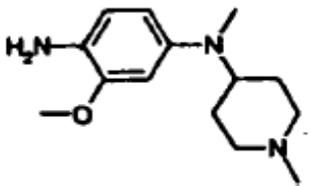
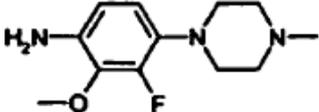
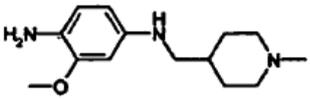
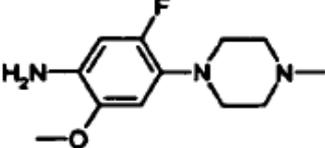
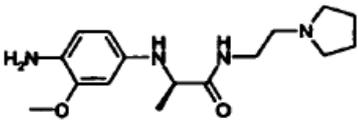
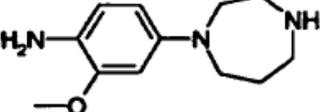
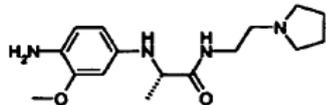
b) 2-metoxi-N4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benceno-1,4-diamina

25 Se disuelven 200 mg (0,716 mmoles) de la (3-metoxi-4-nitro-fenil)-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amina en 10 ml de metanol y se les añaden 537 µl (2,148 mmoles) de ácido clorhídrico dioxánico y 20 mg de paladio sobre carbón. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con una presión de H₂ de 5 bares durante 1 h. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

30 Rendimiento: 213 mg (0,661 mmoles, 92 %).
EM (ESI): 250 (M+H)⁺.

De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

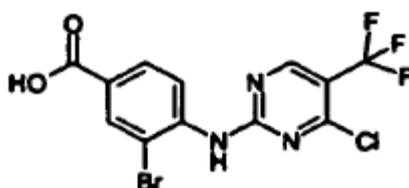
	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	236		208
	307		262
	333		222

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	333		236
	347		168
	333		250
	240		250
	240		307
	222		307

Método 29

2-(4-carboxi-2-bromo-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina

5



10

Se disuelve 1 g (3,148 mmoles) de la 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina (método 12 ó 14) en 5 ml de DMF y se le añaden en porciones 3,36 g (18,889 mmoles) de la N-bromosuccinimida. Se mantiene esta mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 2% de agua y un 98% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico.

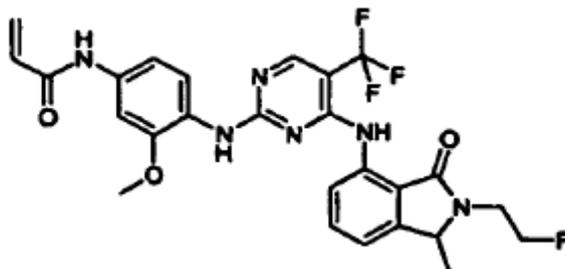
15

Rendimiento: 571 mg (1,440 mmoles, 46 %).
EM (ESI): 396 / 398 (M+H)⁺.

20

Método 30

2-(4-acriloilamino-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina



5

a) 4-amino-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina

10 Se disuelve 1 g (1,925 mmoles) de la 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-[2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidina (obtención similar al ejemplo 53) en 2 ml de tolueno y se le añaden sucesivamente 0,43 ml (2,503 mmoles) de la diisopropiletilamina, 1,8 ml de tert-butanol y 0,49 ml (2,310 mmoles) de la difenilfosforilazida y se calienta a 80°C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava 2 veces con hidróxido sódico 0,5 N. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano y se le añade ácido clorhídrico dioxánico 4 M.

15 Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. Se diluye con acetato de etilo y se extrae 4 veces con ácido clorhídrico 1 N. Se reúnen las fases acuosas y se extraen 1 vez con acetato de etilo. Se ajusta la fase acuosa a pH básico con hidróxido sódico y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

20 Rendimiento: 606 mg (1,236 mmoles, 64 %).
EM (ESI): 491 (M+H)⁺.

b) 2-(4-acriloilamino-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina

25

Se disuelven 311 mg (0,634 mmoles) de la 2-(4-amino-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina en 10 ml de THF y se les añaden 115 µl (0,824 mmoles) de trietilamina y 62 µl (0,761 mmoles) de cloruro de acrílo. Se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se diluye con acetato de etilo y se extrae 3 veces con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío.

30

Rendimiento: 340 mg (0,625 mmoles, 98 %).
EM (ESI): 545 (M+H)⁺.

35 De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	581		659
	582		611

Método 31

Separación de la 7-amino-2-(2-fluor-etil)-3-metil-2,3-dihidro-indol-1-ona racémica (método 22) en los dos enantiómeros

5

La separación se lleva a cabo mediante una cromatografía preparativa en las condiciones siguientes:

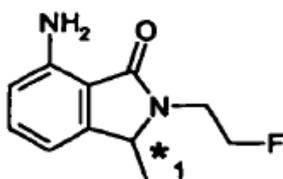
columna: 280 x 110 mm CHIRALPAK® AD 20 µm;

eluyente: 95% de acetonitrilo/5% de isopropanol (v/v);

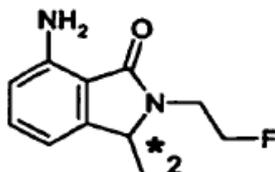
caudal: 570 ml/min;

10 temperatura: temperatura ambiente.

El enantiómero, que se eluye en primer lugar, se denomina enantiómero 1 y en su fórmula química lleva el símbolo *1.

15 Enantiómero 1

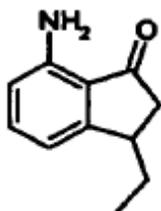
20 El enantiómero, que se eluye en segundo lugar, se denomina enantiómero 2 y en su fórmula química lleva el símbolo *2.

Enantiómero 2

25

Método 32

30 7-amino-3-etil-indan-1-ona



35 Se depositan 262 mg (1,364 mmoles) de yoduro de cobre y se desgasifican en una corriente de argón. A continuación se suspende el yoduro de cobre en éter y se enfría a -78 °C. A esta temperatura se le añaden 0,8 ml de una solución de bromuro de etilmagnesio 3 M (en éter), se agita durante 10 min y a continuación se deja descongelar a 0 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 15 min se enfría de nuevo a -78 °C y se le añaden por goteo 200 mg (0,802 mmoles) de la N-(3-oxo-3H-inden-4-il)-benzamida, disueltos en 9 ml de THF y se mantiene en agitación a 0 °C durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano y se lava 3 veces con una solución acuosa concentrada de amoníaco. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 98% de agua y un 2% de acetonitrilo y en el momento final por un 2% de agua y un 98% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. Se liofilizan las fracciones idóneas. Se disuelve este

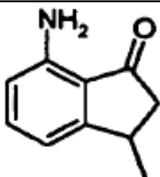
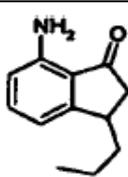
40

producto intermedio en 2 ml de dioxano y se le añaden 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 24 h. A continuación se diluye con agua y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez más con agua, se secan y se elimina el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido un 5% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

Rendimiento: 70 mg (0,399 mmoles; 29 %).

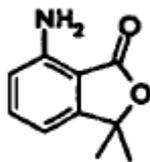
EM (ESI): 176 (M+H)⁺.

De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	162		190

Método 33

7-amino-3,3-dimetil-3H-isobenzofuran-1-ona

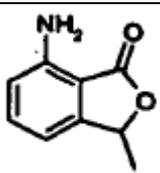
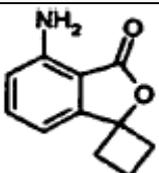


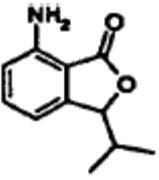
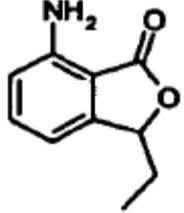
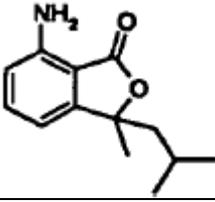
En atmósfera de argón a 250 mg (0,609 mmoles) del 2-dibencilamino-benzoato de metilo se les añaden 0,609 ml de una solución de cloruro de litio 1 M (THF). Se enfría esta solución a temperatura ambiente y se le dosifican lentamente 0,914 ml (1,827 mmoles) de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio. Después de agitar a esta temperatura durante 16 h se añaden por goteo 45 µl (0,609 mmoles) de acetona y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. A la solución reaccionante se le añade una solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. Se liofilizan las fracciones idóneas. Se disuelve este producto intermedio en 50 ml de metanol, se le añaden 10 mg de paladio sobre carbón y se hidrogena a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno de 5 bares durante 20 h. A continuación se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. Se liofilizan las fracciones idóneas.

Rendimiento: 34 mg (0,192 mmoles; 32 %).

EM (ESI): 178 (M+H)⁺.

De modo similar a este proceso se obtienen los compuestos siguientes:

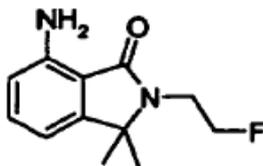
	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	164		190

	EM (ESI) (M+H) ⁺		EM (ESI) (M+H) ⁺
	192		178
	220		

Método 34

7-amino-2-(2-fluor-etil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

5



a) 2-(ciano-dimetil-metil)-6-nitro-benzoato de metilo

10

Se disuelven 3 g (13,625 mmoles) del 2-cianometil-6-nitro-benzoato de metilo (WO 9518097) en 20 ml de THF, se les añaden 4,33 ml (68,788 mmoles) de yodometano y se enfrían a 0 °C. A esta temperatura se añaden lentamente por goteo 40,87 ml de una solución 1 M de tert-butilato potásico. Se deja calentar a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se extrae 3 veces con ácido clorhídrico 1 M. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

15

Rendimiento: 3,11 g (12,535 mmoles; 92 %).

b) 3,3-dimetil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

20

Mezcla reaccionante 1

Se suspende 1 g (4,028 mmoles) del 2-(ciano-dimetil-metil)-6-nitro-benzoato de metilo en una solución etanólica de hidróxido potásico al 20% y se agita a temperatura ambiente durante 24 h.

25

Mezcla reaccionante 2

Se disuelven 1,9 g (47,577 mmoles) de hidróxido sódico en 40 ml de agua, se enfrían a 0 °C y se les añaden 0,5 ml (28,899 mmoles) de bromo. A esta solución se le añade lentamente por goteo la mezcla reaccionante 1. Después de 8 h se añade de nuevo la misma cantidad de la mezcla reaccionante 1. Se mantiene en agitación a t. amb. durante 48 h más. A continuación se añade una solución de sulfito sódico, se agita durante 20 min y a continuación se ajusta el pH a un valor ácido con una solución de hidrogenosulfato potásico. Se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por ciclohexano y acetato de etilo (3:1).

30

35

Rendimiento: 67 mg (0,325 mmoles, 8 %).

EM (ESI): 207 (M+H)⁺.

40

c) 3,3-dimetil-7-amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Se disuelven 67 mg (0,325 mmoles) de la 3,3-dimetil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 50 ml de metanol y se les añaden 10 mg paladio sobre carbón. Se hidrogena a temperatura ambiente con una presión de H₂ de 4 bares durante 16 h. A continuación se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

5 Rendimiento: 50 mg (0,284 mmoles, 93 %).

EM (ESI): 177 (M+H)⁺.

10 d) 7-dibencilamino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Se disuelven 50 mg (0,284 mmoles) de la 3,3-dimetil-7-amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 0,5 ml de DMF y se les añaden 141 mg (1,021 mmoles) de carbonato potásico y 10 mg (0,028 mmoles) de yoduro de tetrabutilamonio. Se calienta esta mezcla a 50 °C y se le añaden por goteo 155 µl (1,277 mmoles) de bromuro de bencilo. Después de agitar a esta temperatura durante 16 h se diluye con acetato de etilo y se extrae 3 veces con ácido clorhídrico 1 M. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

15 Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 67 mg (0,188 mmoles; 66 %).

EM (ESI): 357 (M+H)⁺.

20 e) 7-dibencilamino-2-(2-fluor-etil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Se disuelven 67 mg (0,188 mmoles) de la 7-dibencilamino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 1 ml (7,877 mmoles) de 1-bromo-2-fluoretano y se les añaden 52 mg (0,376 mmoles) de hidruro sódico. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h se diluye con acetato de etilo y se extrae 3 veces con ácido clorhídrico 1 M. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

25 Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 75 mg (0,188 mmoles; 100 %).

EM (ESI): 403 (M+H)⁺.

30 f) 7-amino-2-(2-fluor-etil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Se disuelven 75 mg (0,188 mmoles) de la 7-dibencilamino-2-(2-fluor-etil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 50 ml de metanol y se les añaden 10 mg de paladio sobre carbón. Se hidrogena a temperatura ambiente con una presión de H₂ de 5 bares durante 16 h. A continuación se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

35 Se disuelven 75 mg (0,188 mmoles) de la 7-dibencilamino-2-(2-fluor-etil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 50 ml de metanol y se les añaden 10 mg de paladio sobre carbón. Se hidrogena a temperatura ambiente con una presión de H₂ de 5 bares durante 16 h. A continuación se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío.

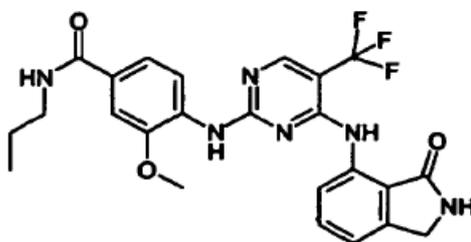
Rendimiento: 36 mg (0,162 mmoles, 87 %).

EM (ESI): 223 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 1

2-(2-metoxi-4-N-propilcarbamoil-fenilamino)-4-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina



45

Se disuelven 100 mg (0,257 mmoles) de la 2-(2-metoxi-4-propilcarbamoil-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina (método 1) en 1 ml de N,N-dimetilacetamida y se les añaden 83 mg (0,565 mmoles) de la 7-amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (método 2). A esta mezcla reaccionante se le dosifican 48 µl de una solución 4 molar de HCl (0,193 mmoles) en 1,4-dioxano. Pasados dos días a 50 °C se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido previamente un 5% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco. Se purifica de nuevo el producto en bruto más concentrado por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 80% de agua y un 20% de acetonitrilo y en el momento final por un 60% de agua y un 40% de acetonitrilo.

50 Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido previamente un 5% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco. Se purifica de nuevo el producto en bruto más concentrado por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 80% de agua y un 20% de acetonitrilo y en el momento final por un 60% de agua y un 40% de acetonitrilo.

55 Se purifica de nuevo el producto en bruto más concentrado por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 80% de agua y un 20% de acetonitrilo y en el momento final por un 60% de agua y un 40% de acetonitrilo.

Rendimiento: 42 mg (0,084 mmoles; 33 %).

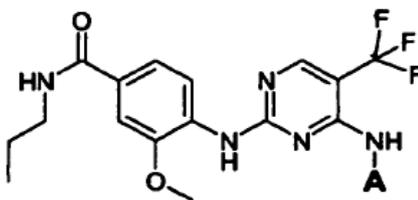
UV máx: 318 nm.

EM (ESI): 501 (M+H)⁺.

- 5 RMN-H¹: 0.92 (t, 3H), 1.51-1.63 (m, 2H), 3.21 -3.29 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.14 -7.21 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.47 -7.54 (m, 1H), 7.55 -7.60 (m, 1H), 7.73 -7.82 (m, 1H), 8.35 -8.50 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).

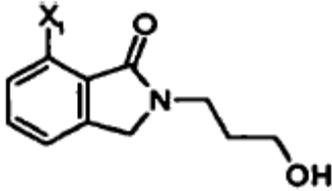
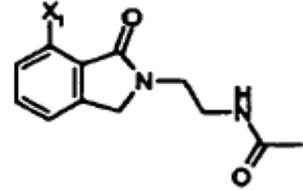
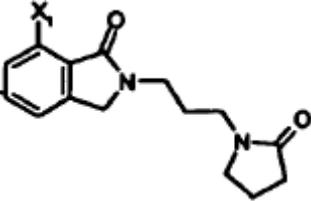
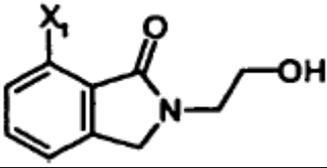
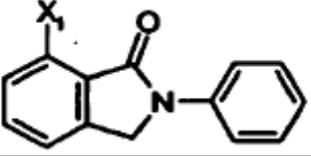
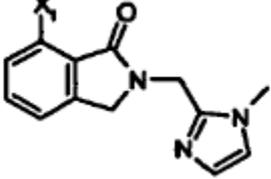
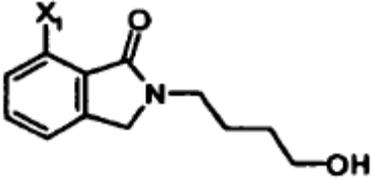
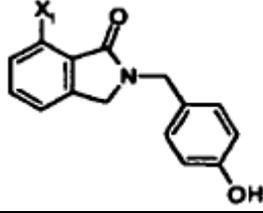
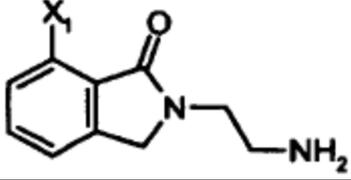
10 Ejemplos 2-17

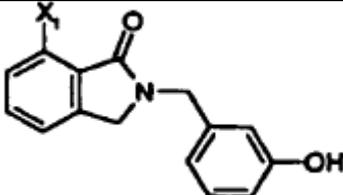
Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 1. Para ello se emplean la 2-(2-metoxi-4-propilcarbamoil-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetilpirimidina y un derivado adecuado de la 7-amino-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (método 2). Como disolvente se emplea la N-metil-2-pirrolidiona o la N,N-dimetilacetamida.



15

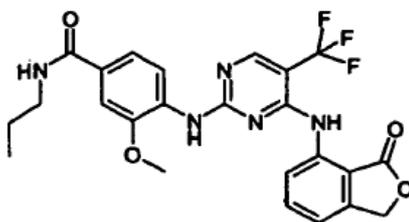
n°	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
2		322	515
3		314	529
4		285	543
5		286 / 310	583
6		322	571
7		285 / 321	585

n°	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
8		285 / 318	559
9		285 / 318	586
10		281 / 316	626
11		284 / 316	545
12		325	577
13		282 / 318	595
14		284 / 322	573
15		286, 306	607
16		325	

n°	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
17		318 / 282	607

Ejemplo 18

2-(2-metoxi-4-N-propilcarbamoil-fenilamino)-4-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina



Se disuelven 100 mg (0,257 mmoles) de la 2-(2-metoxi-4-propilcarbamoil-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina (método 1) en 1 ml de N,N-dimetilacetamida y se les añaden 46 mg (0,308 mmoles) de la 7-amino-3H-isobenzofuran-1-ona (Safdar Hayat y col., Tetrahedron Lett. 42(9), 1647-1649, 2001). A esta mezcla reaccionante se le dosifican 48 µl de una solución 4 molar de HCl (0,193 mmoles) en 1,4-dioxano. Pasados 4 días a 50 °C se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido previamente un 4% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

Rendimiento: 26 mg (0,051 mmoles; 20 %).

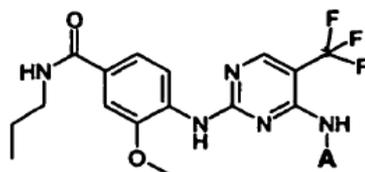
UV máx: 322 nm.

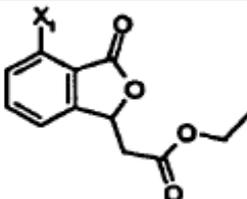
EM (ESI): 502 (M+H)⁺.

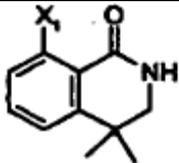
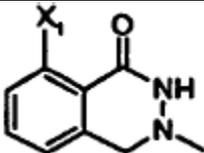
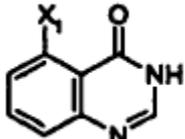
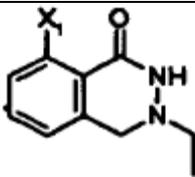
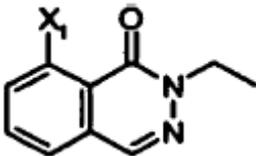
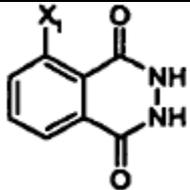
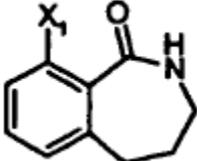
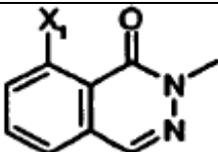
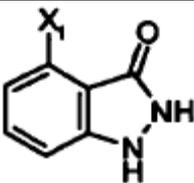
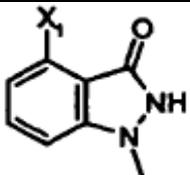
RMN-H¹: 0.92 (t, 3H), 1.51 -1.63 (m, 2H), 3.22 -3.28 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.24 -7.30 (m, 1H), 7.44 -7.55 (m, 2H), 7.55 -7.60 (m, 1H), 7.67 -7.78 (m, 1H), 8.38 -8.48 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.64 (s, 1H)

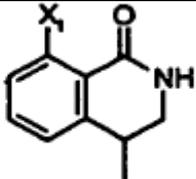
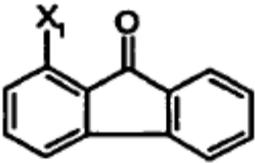
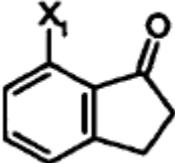
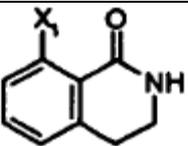
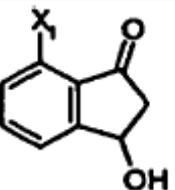
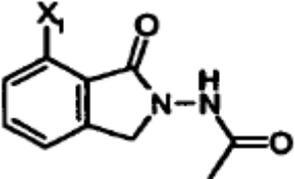
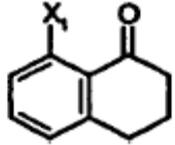
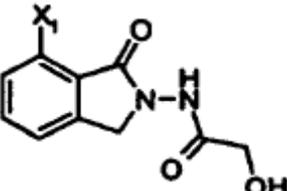
Ejemplos 19-37

Los siguientes compuestos se obtienen por procesos similares a los descritos en el ejemplo 1 y ejemplo 18. Para ello se emplea la 2-(2-metoxi-4-propilcarbamoil-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometilpirimidina (método 1). El derivado de anilina en cuestión es un producto comercial, un compuesto ya conocido de la bibliografía técnica o que puede obtenerse por los procesos descritos en los métodos 2 y de 4 a 9. Como disolvente se emplea la N-metil-2-pirrolidinona o la N,N-dimetilacetamida.



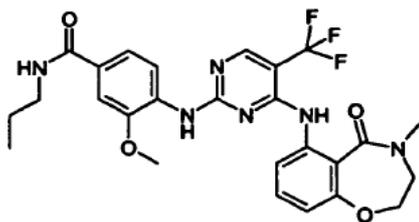
n°	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
19		235	586

n°	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
20		323 / 226	543
21		325	530
22		262	514
23		320	544
24		318	542
25		312	530
26		315	529
27		314	528
28		317	502
29		316	516

n°	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
30		322	529
31		255	548
32		320	500
33		325	515
34		250 / 286 / 318	516
35		320	558
36		316	514
37		321	

Ejemplo 38

5 2-(2-metoxi-4-N-propilcarbamoil-fenilamino)-4-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina



5 Se disuelven 50 mg (0,129 mmoles) de la 2-(2-metoxi-4-propilcarbamoil-fenilamino)-4-cloro-5-trifluor-metil-pirimidina (método 1) en 200 μ l de 1,4-dioxano y se les añaden 25 mg (0,13 mmoles) de la 6-amino-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (método 10). A esta mezcla reaccionante se le dosifican 36 μ l de una solución 4 molar de HCl (0,144 mmoles) en 1,4-dioxano. Pasados 4 días a 50 °C se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea una mezcla formada por diclorometano y acetato de etilo (1:1).

10 Rendimiento: 23 mg (0,042 mmoles; 33 %).

UV máx: 318 nm.

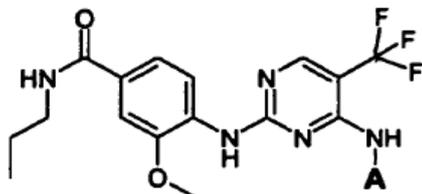
EM (ESI): 545 (M+H)⁺.

15 RMN-H¹: 0.91 (t, 3H), 1.49 -1.61 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.20 -3.28 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.31 (t, 2H), 6.83 -6.88 (m, 1H), 7.34 -7.45 (m, 2H), 7.50 -7.54 (m, 1H), 7.88 -8.00 (m, 2H), 8.37 -8.44 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.97 (s, 1H)

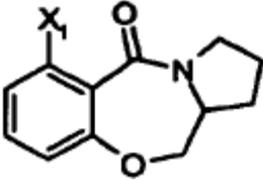
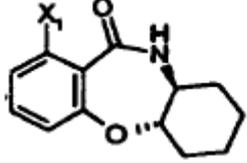
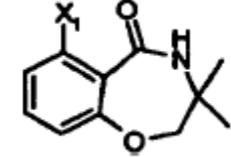
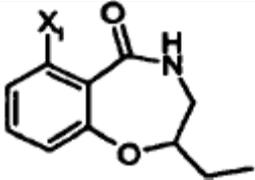
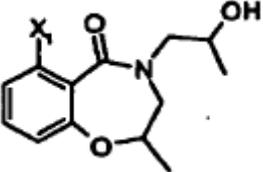
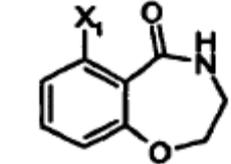
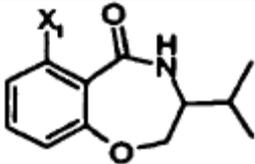
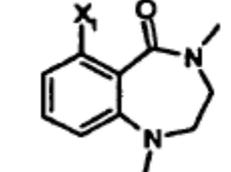
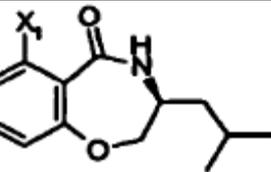
Ejemplos 39-52

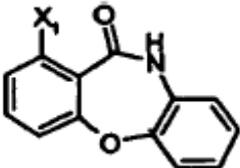
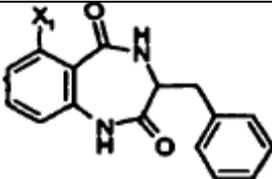
20 Los siguientes compuestos se obtienen por procesos similares a los descritos en los ejemplos 1 y 18. Para ello se emplea la 2-(2-metoxi-4-propilcarbamoil-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetilpirimidina (método 1). El derivado de anilina en cuestión es un producto comercial, un compuesto conocido por la bibliografía técnica o que puede obtenerse por los procesos descritos en los métodos 10 y 11. Como disolvente se emplea la N-metil-2-pirrolidinona o la N,N-dimetilacetamida.

25



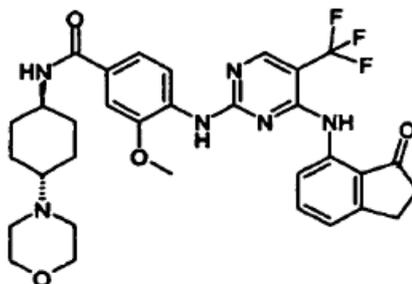
nº	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
39		229 / 279 / 315	559
40		282 / 314	545
41		282 / 318	587

n°	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
42		282 / 314	571
43		282 / 318	585
44		318	559
45		234 / 320	559
46		282 / 218	603
47		278 / 318	531
48		286 / 314	573
49		274 / 314	558
50		318	587

n°	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
51		223 / 282 / 318	579
52		318	634

Ejemplo 53

5 2-[2-metoxi-4-(4-morfolin-4-il)-(1,4-trans-ciclohexil)carbamoil)-fenilaminol-4-(2-carbamoil-3-fluor-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidina



10 Se disuelven 102 mg (0,29 mmoles) de la 2-(4-carboxiamino-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina (método 12) en 250 µl de N-metil-2-pirrolidinona y se les añaden 47 mg (0,319 mmoles) de la 7-amino-indan-1-ona (método 8). A esta mezcla reaccionante se le dosifican 15 µl de una solución 4 M de HCl (0,058 mmoles) en 1,4-dioxano. Después de 16 h a 90°C se vierte la mezcla reaccionante con agitación sobre 150 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se filtra el precipitado y se seca con vacío. Se disuelven 100 mg (0,174 mmoles) de este precipitado,

15 150 µl (0,875 mmoles) de la N-etildiisopropil-amina, 68 mg (0,210 mmoles) del tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 30 mg (0,163 mmoles) de la trans-4-morfolin-4-il-clohexilamina (método 13) en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 15 h a temperatura ambiente se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material para la separación se emplea el gel de sílice y como eluyente se emplea el diclorometano, al que se ha añadido previamente un 7% de una mezcla formada por un 90% de metanol y un 10% de una solución acuosa saturada de amoníaco.

20 Rendimiento: 55 mg (0,100 mmoles; 57 %).

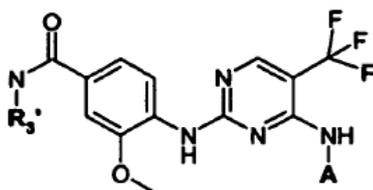
UV máx: 318 nm.

EM (ESI): 555 (M+H)⁺.

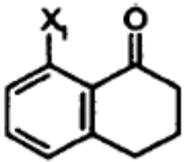
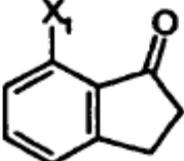
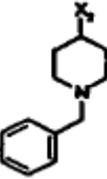
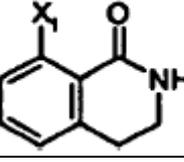
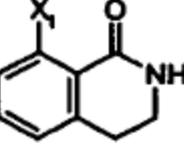
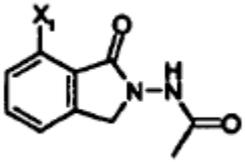
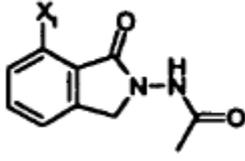
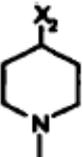
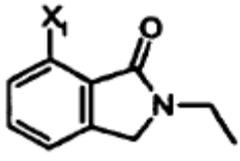
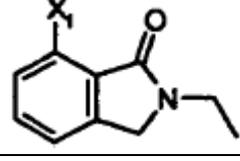
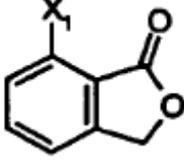
25 RMN-H¹: 1.55 -1.69 (m, 2H), 1.74 -1.84 (m, 2H), 1.91 -2.02 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.69 -2.75 (m, 2H), 2.75 -2.84 (m, 2H), 3.03 -3.10 (m, 2H), 3.70 -3.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.15 -7.21 (m, 1H), 7.36 -7.46 (m, 1H), 7.48 -7.54 (m, 1H), 7.54 -7.58 (m, 1H), 7.71 -7.79 (m, 1H), 8.18 -8.25 (m, 1H), 8.30 -8.45 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.59(s, 1H)

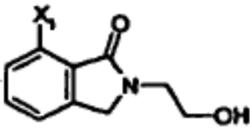
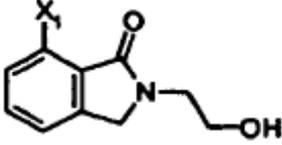
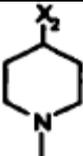
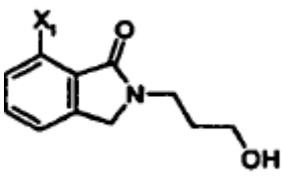
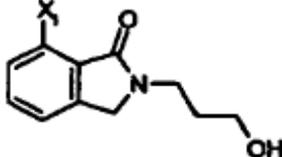
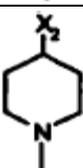
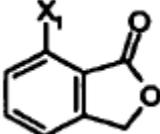
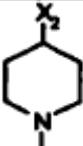
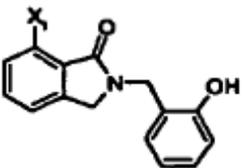
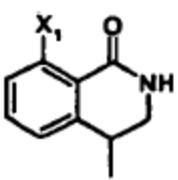
Ejemplos 54-77

30 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 2, 7, 8 ó 9 o es un compuesto ya conocido de la bibliografía técnica. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o se ha descrito en el método 13.



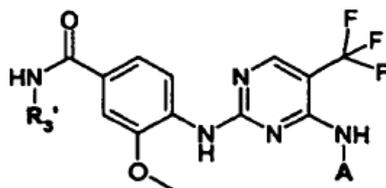
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
54			318	555
55			318	569
56			322	570
57			320	640
58			284, 322	556
59			282, 318	626
60			325	655
61			325	585

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
62			254, 286, 318	639
63			321	631
64			322	570
65			322	640
66			322	683
67			322	613
68			286, 322	654
69			286, 322	584
70			286, 322	627

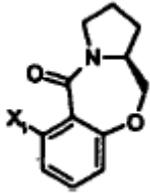
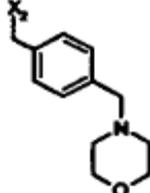
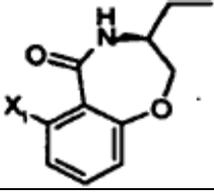
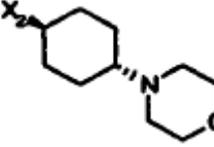
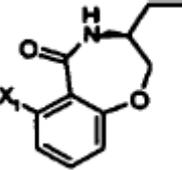
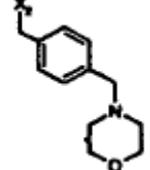
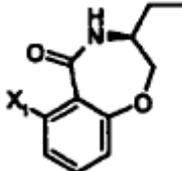
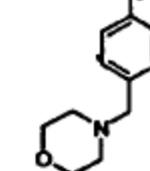
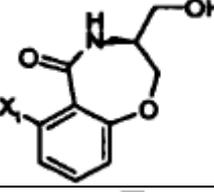
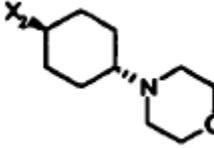
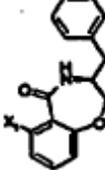
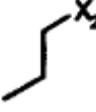
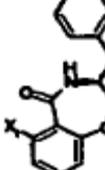
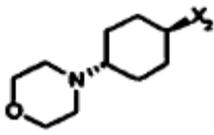
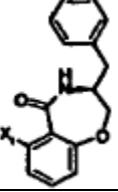
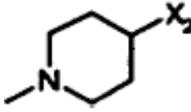
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
71			322	670
72			286, 322	600
73			322	684
74			286, 322	614
75			322	557
76			330	732
77			325	654

Ejemplos 78-140

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxi-2-metoxifenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina puede obtenerse por el método 12 o por el 14. La anilina en cuestión se ha descrito en los complementos del método 10. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o bien un compuesto descrito en el método 13, en los complementos del método 13, 15 ó 25.

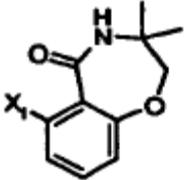
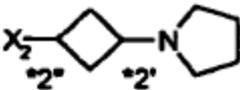
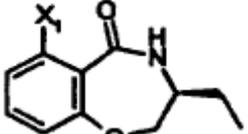
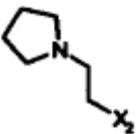
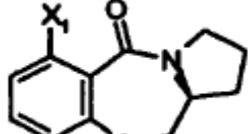
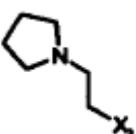
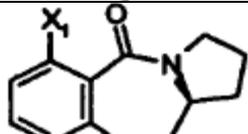
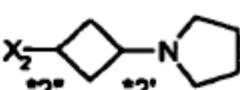
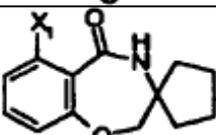
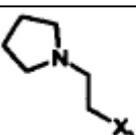
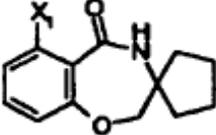
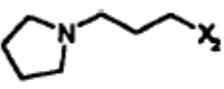
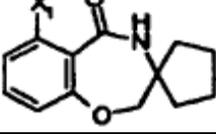
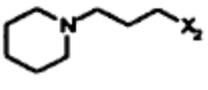
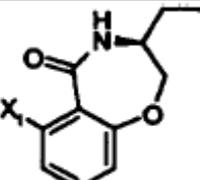
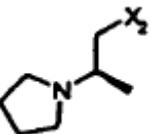
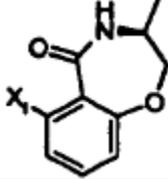
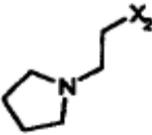
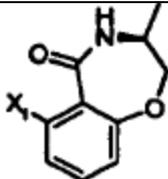
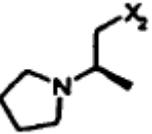


n°	A	R _{3'}	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
78			318	308
79			326	346
80			318	706
81			318	584
82			318	614
83			318	776
84			318	626
85			318	348

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
86			318	718
87			318	684
88			318	353
89			322	346
90			318	686
91			310	621
92			318	746
93			318	676

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
94			318	316
95			318	696
96			282, 310	571
97			318	614
98			318	684
99			315	559
100			314	621
101			314	676
102			318	747

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
103			318	656
104			318	586
105			318	(M)
106			318	730
107			322	674
108			318	640
109			322	640
110			282, 318	614

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
111			226, 282, 318	640
112			318	614
113				626
114			318	640
115			318	640
116			318	654
117			318	668
118			318	628
119			318	600
120			318 - 322	614

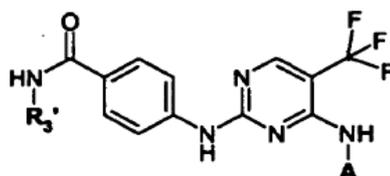
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
121			318	670
122			318	654
123			318	626
124			282, 318	668
125			282, 318	642
126			282, 318	693
127			318	680
128			318	654
129			318	705

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
130			226, 282, 318	628
131			318	668
132			318 - 322	642
133			318	693
134			318 - 322	642
135			318	682
136			318	698
137			318 - 322	656
138			318 - 322	707

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
139			318 - 322	640
140			318 - 322	628

Ejemplos 141-166

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La obtención de la 2-(4-carboxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina se ha descrito en el método 14. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 10. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en el método 13, 15 ó 25.



10

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
141			302	596
142			302	610
143			302	596
144			302	584

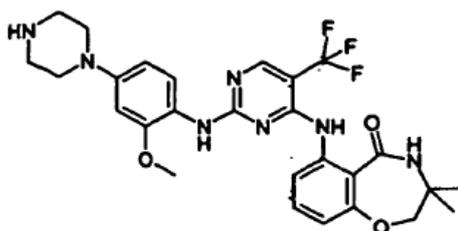
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
145			302	610
146			302	638
147			298	654
148			302	610
149			302	650
150			298 - 302	666
151			302	584
152			302	624
153			298 - 302	640
154			302	598

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
155			298 - 302	649
156			302	598
157			302	638
158			298 - 302	654
159			302	612
160			302	663
161			302	612
162			302	652
163			298 - 302	668

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
164			302	677
165			302	626
166			302	624

Ejemplo 167

5 2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenilamino)-4-(3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oxazepin-6-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina



10 Se disuelven 500 mg (0,958 mmoles) de la 2-[4-(4-benciloxycarbonil-piperazin-1-il)-fenilamino]-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina (método 14) en 0,5 ml de NMP y se les añaden 198 mg (0,960 mmoles) de la 6-amino-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ona (método 10) y 25 μ l (0,1 mmoles) de ácido clorhídrico dioxánico. Se agita esta mezcla reaccionante a 100 °C durante 1,5 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico.

20 Rendimiento: 0,59 g (0,86 mmoles; 90 %).

Se disuelven 0,59 g (0,86 mmoles) del producto intermedio recién descrito en 50 ml de dimetilformamida y se les añade una cantidad tal de agua destilada para llenar por completo pero sin rebosar. A esta solución se le añaden 60 mg paladio sobre carbón y se hidrogena a 20°C con una presión de H₂ de 7 bares durante 6 h. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 60% de agua y un 40% de acetonitrilo y en el momento final por un 15% de agua y un 85% de acetonitrilo. El agua lleva disueltos 10 mmoles/l de hidrogenocarbonato amónico y 20 mmoles/l de amoníaco. Se liofilizan las fracciones idóneas. Se disuelve el residuo en acetonitrilo y se le añaden 2 ml de una solución 1 M de ácido clorhídrico. A continuación se elimina el disolvente con vacío. La sustancia se obtiene en forma de diclorhidrato.

Rendimiento: 0,46 g (0,73 mmoles; 85 %).

UV máx: 284 nm.

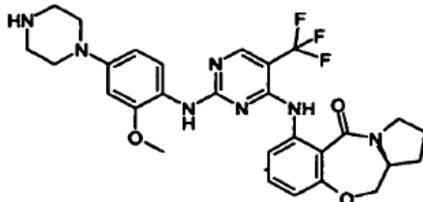
EM (ESI): 558 (M+H)⁺.

35 RMN-H¹: 1.19 (s, 6H), 3.19-3.28 (m, 4H), 3.41-3.49 (m, 4H), 3.80(s, 3H), 4.07 (s, 1H), 6.54-6.60 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 7.21-7.42 (m, 2H), 7.85-8.20 (m, 1H), 8.33-8.60 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.30-9.71 (m, 3H), 12.84 (s, 1H).

Ejemplo 168

2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenilamino)-4-((S)-4-oxo-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,4H-9-oxa-3a-aza-benzo[f]azulen-5-ilamino-5-trifluorometil-pirimidina

5



Este compuesto se obtiene de modo similar al ejemplo 167. La anilina empleada se ha descrito en el método 10.

10 Rendimiento: 0,23 g (0,41 mmoles; 91 %).

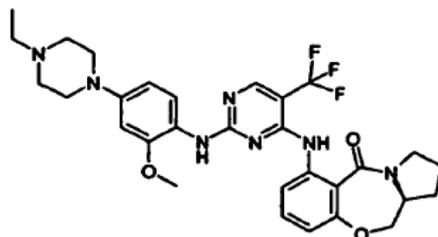
UV máx: 282 nm.

EM (ESI): 570 (M+H)⁺.

15 RMN-H¹: 1,53-1,71 (m, 1H), 1,79-2,06 (m, 3H), 3,15-3,32 (m, 4H), 3,32-3,55 (m, 5H), 3,58-3,72 (m, 1H), 3,72-3,94 (m, 4H), 4,00-4,23 (m, 2H), 6,48-6,61 (m, 1H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,83-7,00 (m, 1H), 7,19-7,50(m, 2H), 7,78-8,10 (m, 1H), 8,23-8,60 (m, 1 H), 9,18-9,64 (m, 3H), 10,54-10,86 (m, 1H).

Ejemplo 169

20 2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-4-((S)-4-oxo-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,4H-9-oxa-3a-aza-benzo[f]azulen-5-ilamino-5-trifluorometil-pirimidina



25 Se disuelven 60 mg (0,11 mmoles) de la 2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenilamino)-4-((S)-4-oxo-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,4H-9-oxa-3a-aza-benzo[f]azulen-5-ilamino-5-trifluorometil-pirimidina (ejemplo 168) en 300 ml de dimetilformamida y se les añaden 12 µl (0,21 mmoles) de acetaldehído y 47 mg (0,21 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico. Se agita esta mezcla reaccionante a 20°C durante 20 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que

30 en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 50% de agua y un 50% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. A las fracciones idóneas se les añaden 500 µl de ácido clorhídrico 1 N y se liofilizan. El producto se obtiene en forma de diclorhidrato.

35 Rendimiento: 49 mg (0,074 mmoles; 71 %).

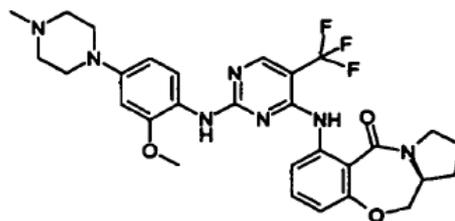
UV máx: 282 nm.

EM (ESI): 598 (M+H)⁺.

40 RMN-H¹: 1,23-1,37 (m, 3H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,80-2,06 (m, 3H), 3,02-3,27 (m, 6H), 3,34-3,48 (m, 1H), 3,48-3,71 (m, 3H), 3,71-3,94 (m, 7H), 6,48-6,61 (m, 1H), 6,68-6,79 (m, 1H), 6,84-6,97 (m, 1H), 7,18-7,43 (m, 2H), 7,78-8,08 (m, 1H), 8,26-8,53 (m, 1H), 9,14-9,44 (m, 1H), 10,49-10,74 (m, 1H), 10,80-11,08 (m, 1H).

Ejemplo 170

45 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-metoxi-fenilamino]-4-((S)-4-oxo-2,3,10,10a-tetrahidro-1H,4H-9-oxa-3a-aza-benzo[f]azulen-5-ilamino-5-trifluorometil-pirimidina



5 En lugar del acetaldehído para la obtención de este compuesto se emplea el formaldehído. Por lo demás se trabaja de modo similar al ejemplo 169.

Rendimiento: 16 mg (0,024 mmoles; 28 %).

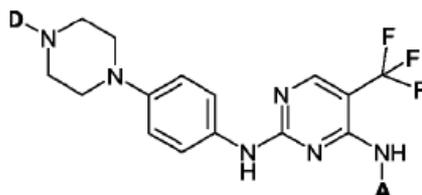
UV máx: 278 nm.

EM (ESI): 584 (M+H)⁺.

10 RMN-H¹: 1,58-1,71 (m, 1H), 1,81-2,06 (m, 3H), 2,78-2,88 (m, 3H), 3,00-3,23 (m, 4H), 4,03-4,21 (m, 2H), 6,48-6,59 (m, 1H), 6,69-6,78 (m, 1H), 6,80-6,91 (m, 1H), 7,17-7,44 (m, 2H), 7,92-8,15 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,86-9,04 (m, 1H), 10,38-10,64 (m, 2H).

15 Ejemplos 171-180

Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen de modo similar a los ejemplos 169 y 170. La anilina en cuestión se ha descrito en los complementos del método 10.



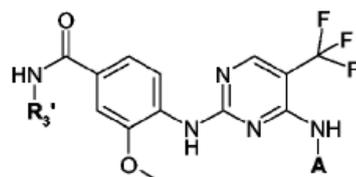
20

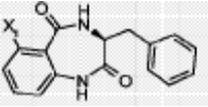
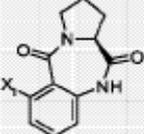
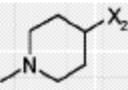
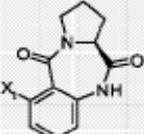
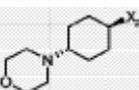
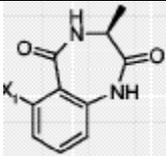
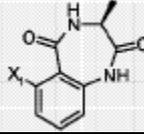
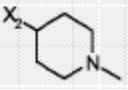
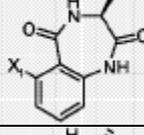
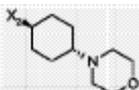
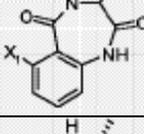
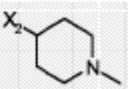
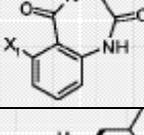
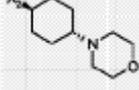
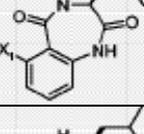
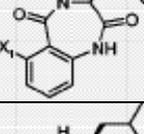
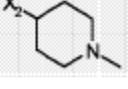
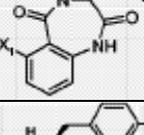
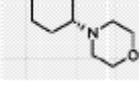
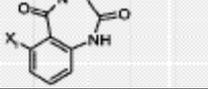
nº	A	D	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
171			226, 282	572
172			250, 282	586
173			250, 282	596
174			250, 282	600

n°	A	D	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
175			282	544
176			282	558
177			218, 282	586
178			282	582
179			226	558
180			226	572

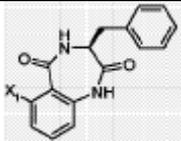
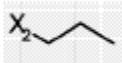
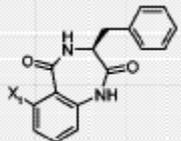
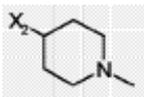
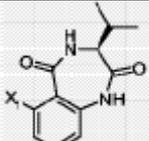
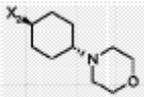
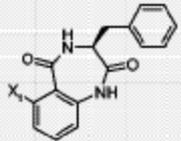
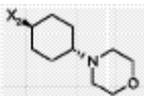
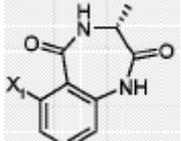
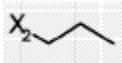
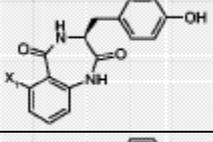
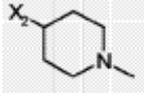
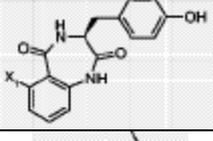
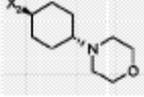
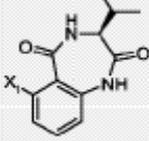
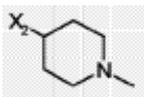
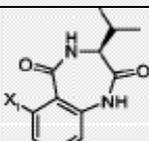
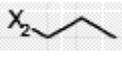
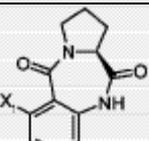
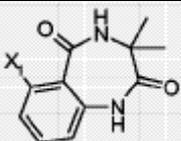
Ejemplos 181-332

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxi-2-metoxifenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina puede sintetizarse por el método 12 o el 14. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 11. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en los métodos 13, 15 y 25.



n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
181			318, 282, 234	380
182			238	639
183			234, 318	709
184			318, 282, 248	558
185			318, 280	613
186			316, 282, 234	342
187			318, 284, 238	307
188			318, 282, 242	342
189			314, 282, 242	600
190			318, 282, 234	328
191			318	363
192			318, 230	650

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
193			314	634
194			318	634
195			318	671
196			316, 230	380
197			314, 282, 250	558
198			319	705
199			318, 226	775
200			318	634
201			314	634
202			230, 318	584
203			317	572

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
204			316, 230	697
205			318, 234	544
206			318	669
207			318, 230	650
208			317	627
209			318, 230	599
210			318, 230	705
211			230, 322	653
212			230, 322	655
213			230, 318	669
214			230, 282, 314	634
215			318	655

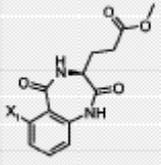
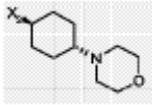
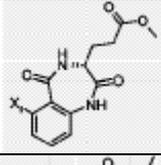
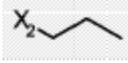
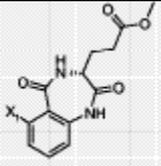
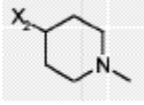
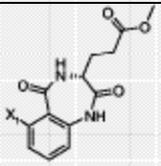
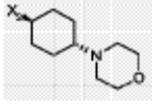
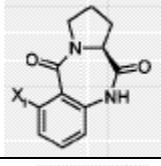
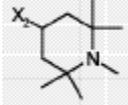
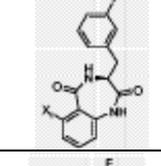
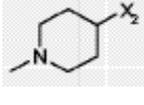
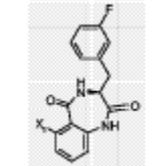
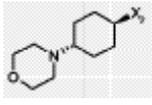
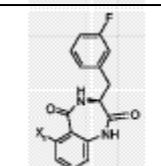
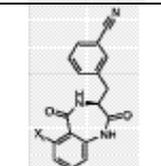
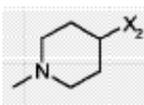
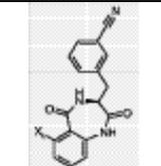
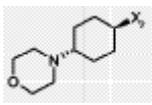
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
216			318, 234	725
217			314, 235	586
218			318, 230	641
219			318, 226	711
220			318, 230	640
221			318	765
222			318	600
223			315	673
224			319, 226	728
225			318, 226	798
226			318, 234	655

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
227			230, 322	653
228			230, 318	682
229			234, 318	639
230			318, 226	695
231			234, 262, 318	598
232			230, 282, 318	653
233			234, 282, 318	723
234			318, 222	673
235			318	725
236			318, 282, 226	798
237			230, 318	641

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
238			230, 318	711
239			234, 318	586
240			318, 226	745
241			322	703
242			320, 226	732
243			321, 221	694
244			230, 282, 318	652
245			234, 282, 318	707
246			230, 282, 318	777
247			230, 282, 318	630
248			234, 282, 318	685

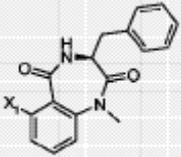
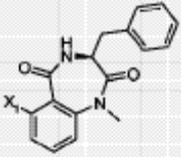
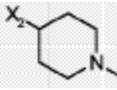
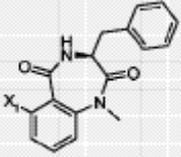
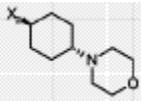
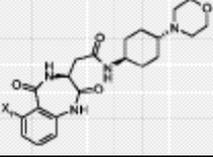
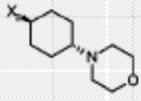
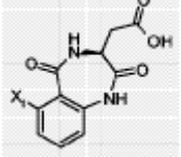
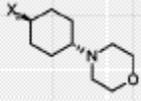
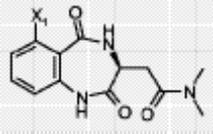
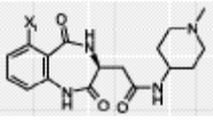
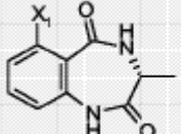
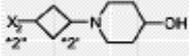
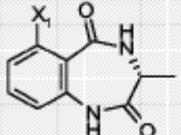
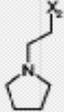
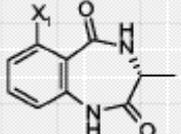
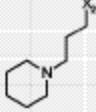
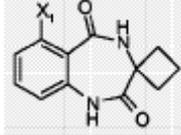
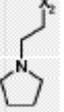
ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
249			234, 282, 318	755
250			230, 282, 318	630
251			230, 282, 318	685
252			230, 282, 318	755
253			230, 318	695
254			230, 318	70
255			230, 318	389
256			230, 318	652
257			230	357
258			230	784

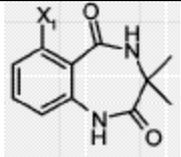
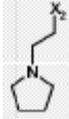
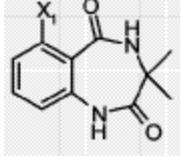
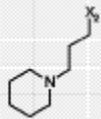
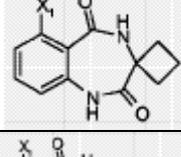
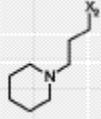
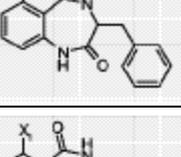
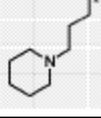
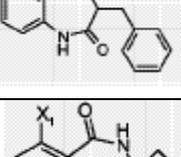
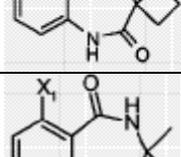
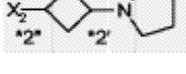
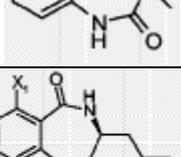
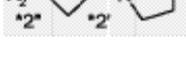
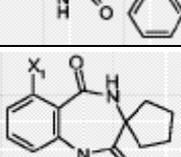
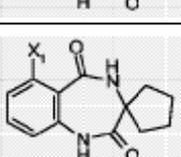
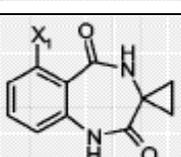
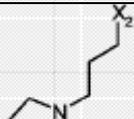
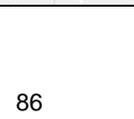
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
259			230	659
260			319, 230	689
261			322	703
262			322	705
263			320	719
264			226	690
265			226, 318	760
266			230	635
267			230, 318	381
268			318	812
269			318	652

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
270			318	707
271			318, 226	777
272			318	659
263			318	714
274			315, 239	669
275			319, 222	723
276			318, 226	793
277			316	620
278			318	675
279			318, 226	745
280			317, 226	620

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
281			318	675
282			318, 230	745
283			318	784
284			318	758
285			318	688
286			238, 282, 314	616
287			230, 282, 318	671
288			230, 282, 318	741
289			234, 282, 318	616
290			226, 282, 318	671
291			234, 282, 318	741

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
292			234, 282, 318	648
293			230, 282, 318	703
294			226, 282, 318	773
295			226, 282, 318	893
296			226, 282, 318	727
297			226, 282, 318	754
298			230, 282, 318	823
299			282, 318	669
300			282, 318	613
301			282, 318	641
302			286, 318	639

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
303			286, 318	627
304			286, 318	655
305			286, 318	667
306			286, 318	717
307			286, 318	689
308			286, 318	665
309			230, 286, 318	653
310			230, 282, 318	715
311			286, 322	695
312			234, 286, 318	667
313			230, 282, 318	639

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
314			230, 282, 318	667
315			230, 282, 318	681
316			230, 282, 318	695
317				679
318			226, 284, 318	681
319			230, 284, 318	697
320			226, 284, 314	750
321			230, 286, 318	669
322			230, 282, 318	693
323			230, 282, 314	709

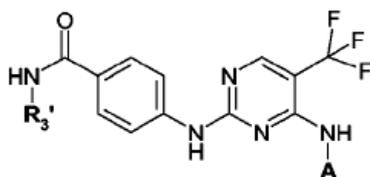
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
324			230, 286, 314	681
325			226, 286, 314	762
326			230, 282, 318	681
327			230, 282, 314	697
328			234, 282, 318	627
329			226, 282, 318	767
330			226, 282, 318	725
331			230, 286, 318	711
332			226, 282, 318	671
333			234, 282, 314	718

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
334			234, 282, 318	693
335			234, 286, 318	653
336			284, 318	706
337			230, 282, 318	641
338			230, 282, 314	667
339			283, 318	655
340			230, 286, 318	699
341			230, 282, 318	750
342			230, 282, 318	627
343			250, 282, 318	667

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
344			230, 282, 318	683
345			238, 282, 314	641
346			230, 314	692
347			282, 318	723
348			234, 286, 314	653
349			286, 318	667
350			234, 286, 314	718
351			230, 286, 318	685

Ejemplos 352-372

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxifenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina puede obtenerse por el método 14. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 11. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en los métodos 13, 15 ó 25.



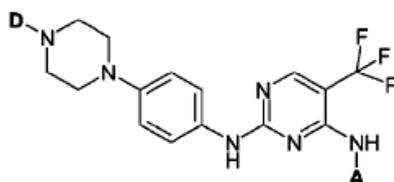
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
352			222, 302	688
353			246, 298	663
354			234, 298	679
355			234, 302	623
356			298	611
357			246, 302	676
358				651
359				667
360			246, 302	611
361			298	662

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
362				637
363			234, 298	653
364			226, 302	597
365			302	637
366			246, 302	625
367			302	695
368			302	711
369			302	669
370			302	720
371			300	693

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
372			242, 302	655

Ejemplos 373-386

5 De modo similar a los ejemplos 169 y 170 se obtienen los compuestos de los ejemplos siguientes. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 11.

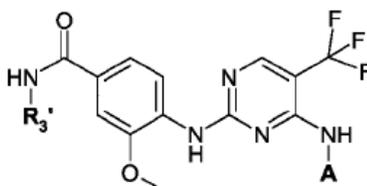


n°	A	D	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
373			246	621
374			246	611
375			234	639
376			238	597
377			250	599
378			250	585
379			250	613

n°	A	D	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
380			250	609
381			246	625
382			250	599
383			230	571
384			246	595
385			250	585
386			246, 286	615

Ejemplos 387-388

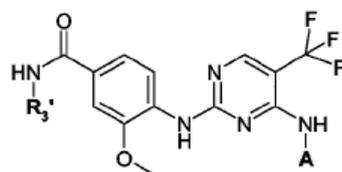
- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxi-2-metoxifenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina puede obtenerse por el método 12 o el 14. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 4 o en el método 17. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial.



n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
387			262, 318	569
388			278, 318	615

Ejemplos 389-404

5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxi-2-metoxifenilamino)4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina puede obtenerse por el método 12 o por el 14. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 7, en el método 18 o en el 19. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en el método 13.



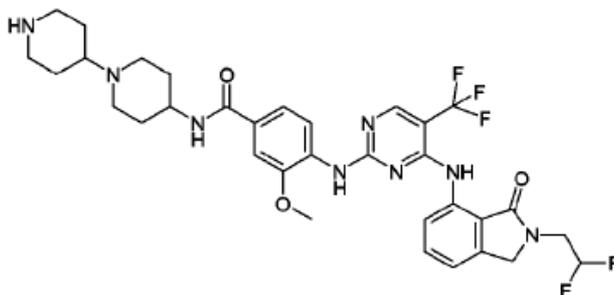
10

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
389			284, 322	668
390			230, 285, 325	698
391			280, 325	730
392			230, 285, 325	682
393			285, 325	630
394			284, 322	686

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
395			285, 325	616
396			285, 322	654
397			285, 325	584
398			285, 325	598
399			285, 325	668
400			285, 325	598
401			285, 325	612
402			285, 322	700
403			285, 322	630
404			262	688

Ejemplo 405

5 2-[4-([1,4']bipiperidinil-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenilamino]-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluometil-pirimidina



Se disuelven 1150 mg (3,308 mmoles) de la 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina (método 12 ó 14) en 2,5 ml de N-metil-2-pirrolidinona y se les añaden 883 mg (4,161 mmoles) de la 7-amino-2-(2,2-difluor-etil)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (método 2). A esta mezcla reaccionante se le dosifican 115 μ l de una solución 4 M de HCl (0,460 moles) en 1,4-dioxano. Después de 16 h a 90 °C se vierte la mezcla reaccionante con agitación sobre 150 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se filtra el precipitado y se seca con vacío.

Rendimiento: 1626 mg (3,110 mmoles; 94 %).
EM (ESI): 524 (M+H)⁺.

Se disuelven 100 mg (0,191 mmoles) de este precipitado, 240 μ l (1,402 mmoles) de la N-etildiisopropil-amina, 89 mg (0,279 mmoles) del tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 76 mg (0,267 mmoles) del 4-amino-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxilato de tert-butilo en 3 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 15 h a 20 °C se elimina el disolvente con vacío. Se recoge el residuo en 20 ml de diclorometano y 5 ml de metanol y se filtra a través de óxido de aluminio. Se lava el óxido de aluminio varias veces con una mezcla (4:1) de diclorometano y metanol. Se reúnen las fracciones y se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en 5 ml de diclorometano y se le añaden 5 ml de ácido trifluoroacético. Se agita esta mezcla a 20 °C durante 3 h y a continuación se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 90% de agua y un 10% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se ha añadido previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. A las fracciones idóneas se les añaden 500 μ l de ácido clorhídrico 1 N y se liofilizan. El producto se obtiene en forma de triclorhidrato.

Rendimiento: 42 mg (0,053 mmoles; 28 %).
UV máx: 322 nm.
EM (ESI): 689 (M+H)⁺.

RMN-H¹: 1.92 -2.19 (m, 6H), 2.28 -2.37 (m, 2H), 2.86 -3.00 (m, 2H), 3.07 -3.19 (m, 3H), 3.84 -4.18 (m, 7H), 4.59 (s, 2H), 6.15 -6.47 (m, 1H), 7.23 -7.28 (m, 1H), 7.35 -7.43 (m, 1H), 7.54 -7.64 (m, 2H), 7.75 7.82 (m, 1H), 8.40 -8.64 (m, 3H), 8.90 -9.01 (m, 1H), 9.10 -9.25 (m, 2H), 10.40 -10.47 (m, 1H), 10.91 -11.27 (m, 1H).

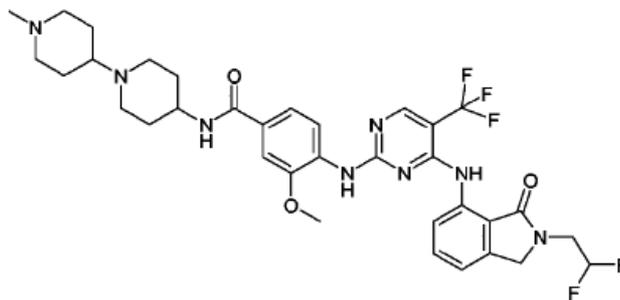
Ejemplos 406-407

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 405.

nº	A	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
406		318	606
407		322, 286	606

Ejemplo 408

2-[2-metoxi-4-(1'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ilcarbamoil)-fenilamino]-4-(2-(2-fluoretil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina

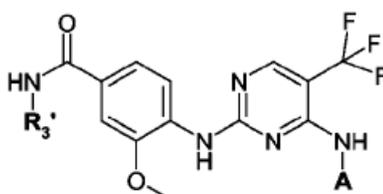


5 Se disuelven 70 mg (0,087 mmoles) de la 2-[4-([1,4']bipiperidinil-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenilamino]-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina (ejemplo 405) en 3 ml de metanol y se les añaden 8,5 μ l (0,508 mmoles) de ácido acético y 8 μ l (0,107 mmoles) de una solución acuosa de formaldehído al 37%. A continuación se añaden a 20 °C 7,0 mg (0,112 mmoles) de cianoborhidruro sódico. Se agita esta mezcla a 20 °C durante 16 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se les añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. A las fracciones idóneas se les añaden 500 μ l de ácido clorhídrico 1 N y se liofilizan. El producto se obtiene en forma de triclohidrato.

15 Rendimiento: 18 mg (0,022 mmoles; 25 %).
UV máx: 322 nm.
EM (ESI): 703 (M+H)⁺.

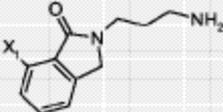
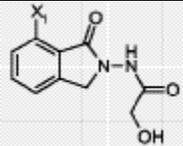
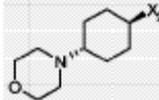
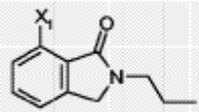
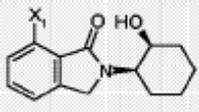
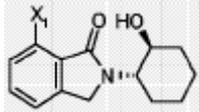
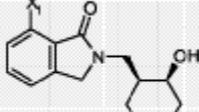
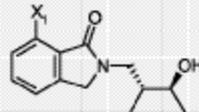
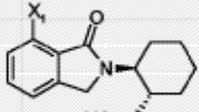
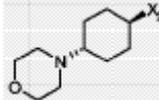
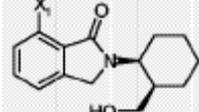
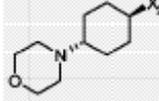
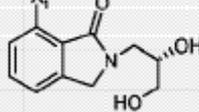
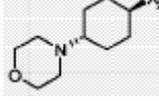
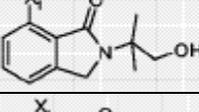
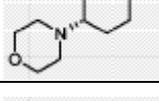
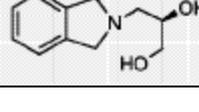
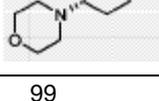
20 Ejemplos 409-491

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-cloro-5-trifluormetil-pirimidina puede obtenerse por los métodos 12 ó 14. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 2. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o es un compuesto que se ha descrito en los métodos 13, 20 ó 21.



n°	A	R _{3'}	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
409			285, 320	584
410			322	716
411			326	703

ES 2 532 611 T3

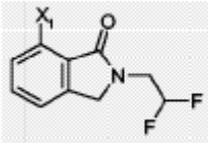
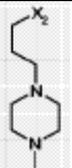
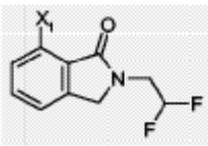
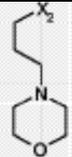
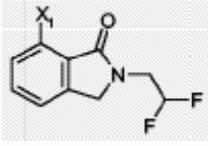
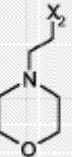
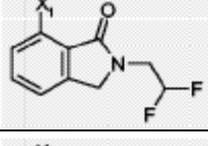
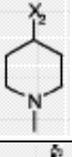
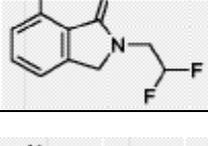
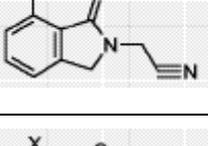
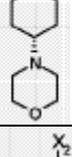
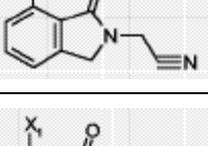
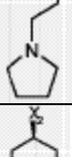
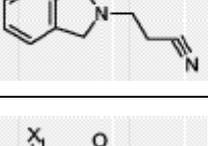
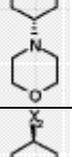
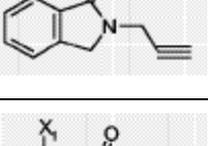
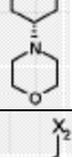
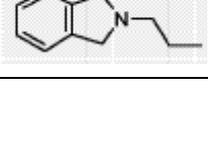
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
412				558
413			282, 318	699
414			322, 286	668
415			322,3	724
416			322,3	362
417			322, 286	738
418			322, 286	738
419			282, 314	738
420			286, 314	738
421			286, 318	700
422			286, 322	698
423			286, 318	700

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
424			286, 322	712
425			286, 322	724
426			322, 286	672
427			282, 322	723
428			322, 285	602
429			326,3	616
430			322, 286	616
431			318, 286	645
432			321, 284	632
433			322, 286	618
434			318, 282	690
435			322, 282	708

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
436			322, 286	686
437			322, 284	722
438			322, 282	658
439			322, 285	547
440			322, 286	602
441			286,3	565
442			322, 286	620
443			322, 284	686
444			326,3	634
445			326, 286	634
446			322, 284	676

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
447			322,3	663
448			325,3	650
449			325,3	635
450			322, 282	620
451			322, 282	704
452			322, 282	665
453			326, 282	595
454			322, 284	677
455			322,3	664
456			326, 286	594

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
457			322, 282	743
458			326, 286	638
459			326, 283	681
460			318, 284	681
461			318, 286	627
462			322, 286	627
463			326, 286	648
464			322, 286	611
465			322, 286	723
466			322, 282	710
467			326, 286	654

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
468			326, 286	654
469			322, 284	683
470			326, 286	640
471			318, 283	710
472			326, 286	654
473			326, 286	654
474			321, 285	683
475			326, 286	630
476			322, 286	682
477			318, 286	612
478			318,3	606

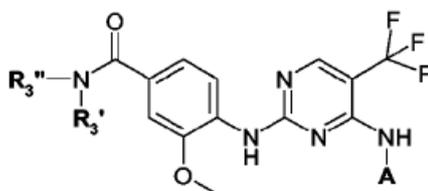
ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
479			322, 286	566
480			322, 286	621
481			318, 286	649
482			322, 286	606
483			326, 286	652
484			326, 286	648
485			322, 284	704
486			326, 286	634
487			322, 285	689
488			322, 285	703
489			322	698

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
490			322, 286	619
491			322, 286	689

Ejemplos 492-621

5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxi-2-metoxifenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina puede sintetizarse por los métodos 12 ó 14. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 22. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en los métodos 13, 15, 20, 21, 23, 24 y 25 o bien en J. Med. Chem. 46(5), 702-715, 2003.



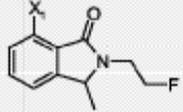
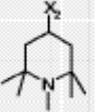
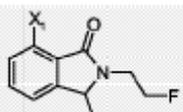
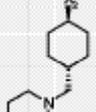
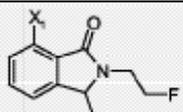
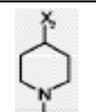
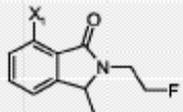
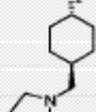
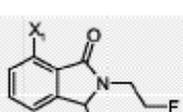
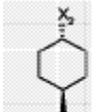
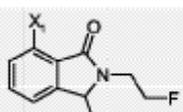
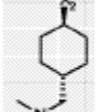
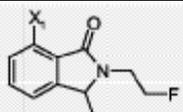
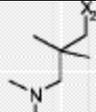
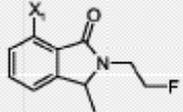
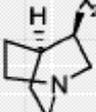
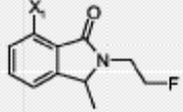
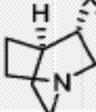
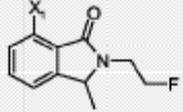
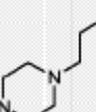
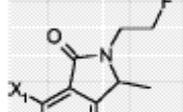
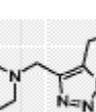
10

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
492			H	286, 322	584
493			H	286, 322	826
494			H	284, 322	613
495			H	282, 322	640
496			H	286, 320	570
497			H	286, 322	584

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
498			H	282, 322	693
499			H	286, 322	686
500			H	286, 326	616
501			H	286, 326	630
502			H	282, 325	704
503			H	286, 326	634
504			H	286, 326	648
505			H	286, 322	712
506			H	322, 286	739
507			H	322, 286	645
508			H	326, 286	632

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
509			H	322, 286	672
510			H	322, 284	700
511			H	314, 286	616
512			H	286, 322	684
513			H	286, 322	670
514			H	282, 322	658
515			H	322, 286	632
516			H	326, 286	628
517			H	325, 386	628
518			H	326, 286	659
519			H	326	699

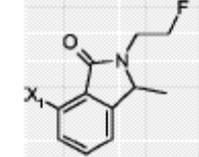
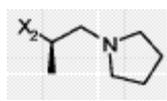
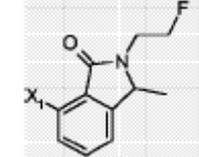
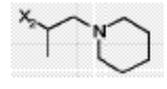
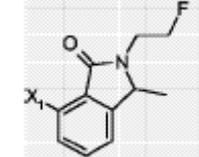
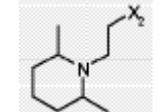
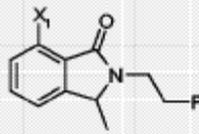
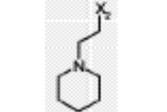
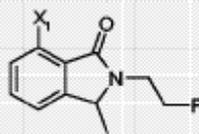
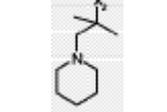
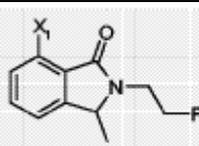
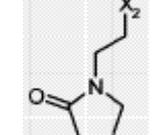
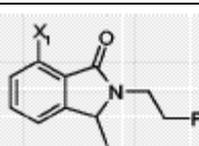
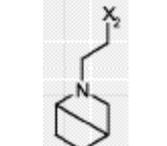
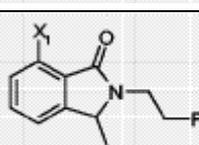
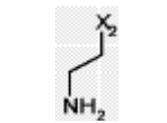
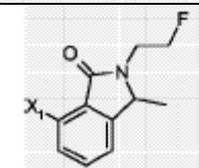
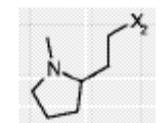
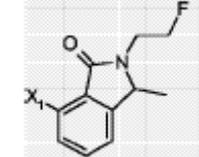
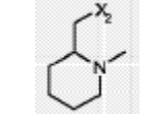
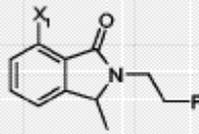
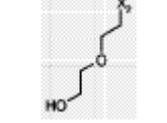
ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
520			H	284, 326	616
521			H	234, 282, 314	630
522			H	326	660
523			H	326	657
524			H		645
525			H	326	627
526			H	326	660
527			H	326	659
528			H	326	692
529			H	326	644

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
530			H	326	628
531			H	322	662
532			H	326	699
533			H	326	602
534			H		646
535			H	326	666
536			H	328	646
537			H	326	--
538			H	322	616
539			H	318	630

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
540			H	318	630
541			H	274	644
542			H	326	658
543			H	286, 324	630
544			H	286, 326	658
545			H	286, 322	630
546			H	286, 326	642
547			H	286, 322	562
548			H	322 - 326	630
549			H	326	630
550			H	286, 322	607

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
551			H		646
552			H		644
553			H	326	644
554			H	322 - 326	658
555			H	322 - 326	658
556			H	286, 326	658
557			H	322 - 326	642
558			H	322 - 326	642
559			H	286, 322	656
560			H	286, 322	656

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
561			H	286, 322	671
562			H	286, 322	671
563			H	318	685
564			H	322 - 326	685
565			H	322 - 326	754
566			H	322 - 326	672
567			H	322	711
568			H	322 - 326	711
569			H	326	624
570			H	326	645

ES 2 532 611 T3

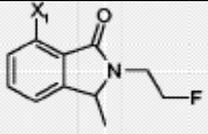
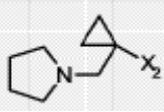
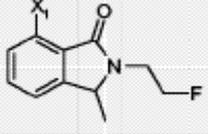
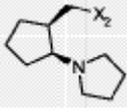
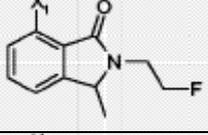
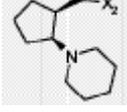
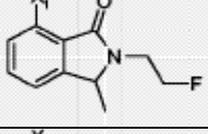
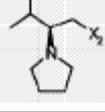
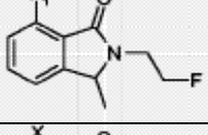
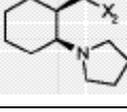
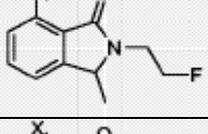
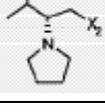
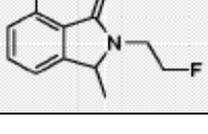
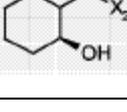
n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
571			H	322 - 326	650
572			H	286, 326	684
573			H	286, 326	684
574			H	326	673
575			H	322	698
576			H	326, 286	646
577			H	286, 322	684
578			H	286, 322	658
579			H	322, 286	617
580			H	326, 286	644
581			H	326, 286	590

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
582			H	286, 326	673
583			H	326, 285	652
584			H	326, 282	722
585			H	326, 286	648
586			H	326, 285	718
587			H	326, 286	652
588			H	326, 284	652
589			H	325, 283	681
590			H	325,3	652
591			H	326,3	666
592			H	325, 283	666

ES 2 532 611 T3

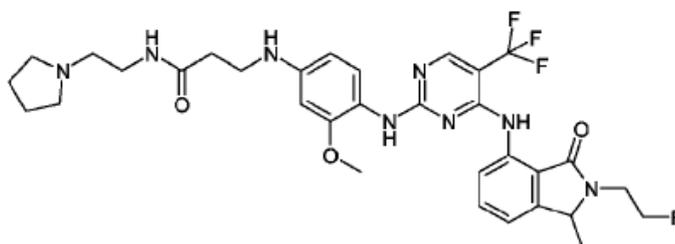
n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
593			H	325,3	648
594			H	325, 284	648
595			H	325, 284	677
596			H	325, 284	648
597			H	326, 285	662
598			H	325, 284	662
599			H	326, 282	720
600				314, 283	576
601			H	322, 286	714
602			H	286, 322	670
603			H	324, 285	614

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
604			H	324, 284	684
605			H	324, 285	628
606			H	324, 284	698
607			H	285, 322	630
608			H	325, 284	576
609			H	325, 284	576
610			H	326, 286	659
611			H	326, 286	646
612			H	325, 285	630
613			H	325, 284	630
614			H	325, 285	590

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
615			H	285, 325	642
616			H	325, 285	670
617			H	326, 286	684
618			H	326, 286	658
619			H	285, 324	684
620			H	326, 286	658
621			H	280, 320	631

Ejemplo 622

5 2-(2-metoxi-4-[2-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoyl)-etilamino]-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina



10 Se disuelven 73 mg (0,193 mmoles) del clorhidrato de la amida del ácido 3-(4-amino-3-metoxi-fenilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-propiónico (método 28) en 3 ml de 2-butanol y se les añaden 50 mg (0,129 mmoles) de la 2-cloro-4-(2-(2-fluoretil)-1-metil3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina (método 26). Se agita esta mezcla reaccionante a 100°C durante 16 h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 90% de agua y un 10% de acetonitrilo y en el momento final por un 55% de agua y un 45% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. A las fracciones idóneas se les añaden 500 µl de ácido clorhídrico acuoso 1 M y se liofilizan. El producto se obtiene en forma de diclorhidrato.

15

Rendimiento: 33 mg (0,045 mmoles; 35 %).

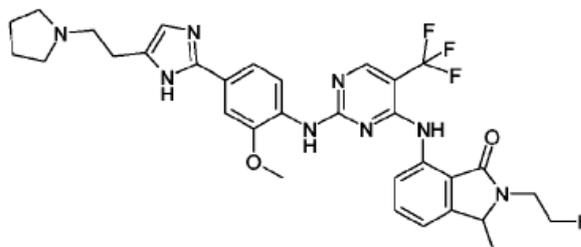
UV máx: 314 nm.

EM (ESI): 659 (M+H)⁺.

RMN-H¹: 1.35 -1.48 (m, 3H), 1.64 -1.78 (m, 4H), 2.37 -2.46 (m, 2H), 3.48 -3.75 (m, 4H), 3.97 -4.14 (m, 1H), 4.50 -4.78 (m, 3H), 5.55 -5.71 (m, 1H), 6.14 -6.42 (m, 2H), 6.96 -7.32 (m, 3H), 7.86 -7.98 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)

Ejemplo 623

2-(2-fluor-etil)-7-(2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-2-metoxi-fenilamina}-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina



Se suspenden 0,07 g (0,3 mmoles) del 2-[2-(4-amino-3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etanol (método 27) en 2 ml de dioxano y se disuelven en el baño de ultrasonidos a 50 °C. Se les añaden 0,8 ml (3,20 mmoles) de ácido clorhídrico dioxánico 4 N. Se elimina el dioxano con vacío, se añaden 0,096 g (0,247 mmoles) de la 7-(2-cloro-5-trifluormetil-pirimidin-4-ilamina)-2-(2-fluor-etil)-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y se suspenden en butanol. Se agita a 100 °C durante 16 h. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP. Se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 75% de agua y un 25 % de acetonitrilo y en el momento final por un 30% de agua y un 70% de acetonitrilo. Al agua se le ha añadido un 0,1% de amoníaco. Se suspenden 23 mg de este producto intermedio y 0,018 g (0,094 mmoles) del cloruro de p-toluenosulfonilo en 0,9 ml de tetrahidrofurano y 0,02 ml (0,139 mmoles) de trietilamina y se les añaden 0,007 g (0,057 mmoles) de la 4-dimetilaminopiridina. Se agita esta mezcla reaccionante a 20 °C durante 16 h. A continuación se añaden 0,36 ml (5,064 mmoles) de pirrolidina y se agita a 60 °C durante 16 h. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP. Se aplica un gradiente, que en el momento inicial está formado por un 90% de agua y un 10% de acetonitrilo y en el momento final por un 60% de agua y un 40% de acetonitrilo. Al agua se le añade previamente un 0,1 % de ácido fórmico.

Rendimiento: 7 mg (0,011 mmoles, 28%).

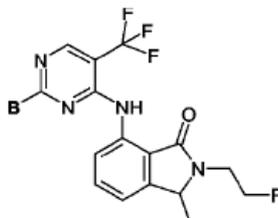
EM (ESI): 639 (M+H)⁺.

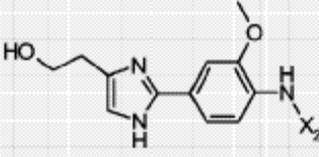
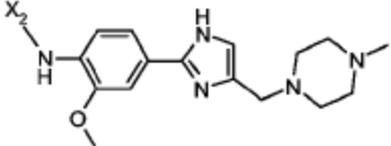
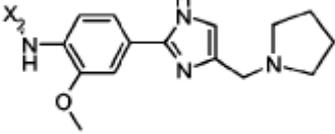
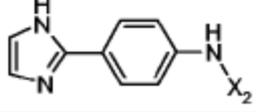
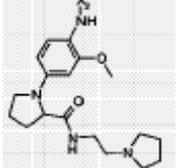
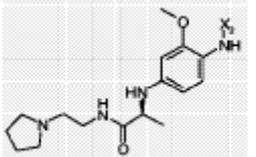
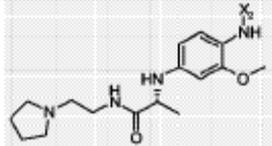
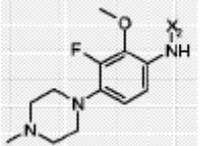
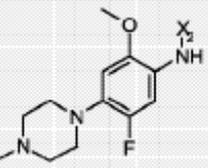
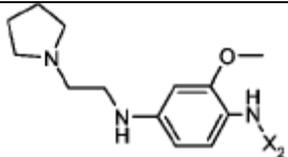
UV máx: 330 nm.

RMN: 1.42 -1.46 (m, 3H), 1.78 -2.08 (m, 6H), 2.29 (s, 1H), 3.95 -4.16 (m, 4H), 4.52 -4.78 (m, 3H), 7.09 7.13 (m, 1H), 7.24 -7.28 (m, 1H), 7.46 -7.50 (m, 1H), 7.52 -7.58 (m, 2H), 7.64 -7.67 (m, 1H), 7.82 7.88 (m, 1H), 8.02 -8.13 (m, 2H), 8.50 -8.60 (m, 2H), 9.20 -9.23 (m, 1H), 10.52 -10,82 (m, 2H).

Ejemplos 624-638

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en los ejemplos 622 ó 623. La anilina en cuestión se ha descrito en los métodos 27 y 28.

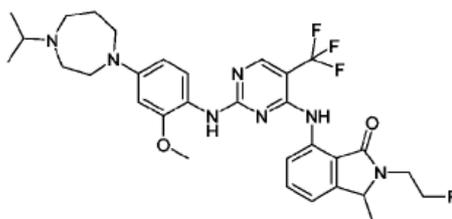


n°	B	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
624		290, 326	586
625		290, 330	654
626		290, 326	625
627		326	512
628		314	685
629		290, 314	659
630			659
631		278	592
632		314	592
633		314	588

nº	B	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
634		314	602
635		314	602
636		314	588
637		314	602
638			670

Ejemplo 639

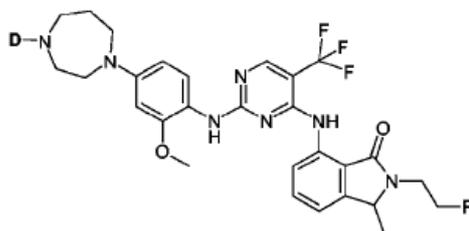
- 5 2-(4-(4-isopropil-[1,4]diazepin-1-il)-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina



- 10 Se disuelven 50 mg (0,087 mmoles) de la 2-(4-(4-[1,4]diazepan-1-il)-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluoretíl)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina (proceso del ejemplo 622, anilina del método 28) en 0,5 ml de dimetilacetamida y se les añaden 13 µl (0,174 mmoles) de acetona. A esta mezcla reaccionante se le añaden 37 mg (0,175 mmoles) de triacetoxiborhidruro sódico. Después de 16 h a 20 °C se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP
- 15 y se aplica un gradiente durante 15 min, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1 % de ácido fórmico. A las fracciones idóneas se les añaden 500 µl de ácido clorhídrico acuoso 1 M y se liofilizan. El producto se obtiene en forma de diclorhidrato.
- 20 Rendimiento: 51 mg (0,074 mmoles; 85 %).
 UV máx: 314 nm.
 EM (ESI): 616 (M+H)⁺.
 RMN-H¹: 1,23-1,35 (m, 6H), 1,35-1,51 (m, 3H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,42-3,66 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,83-4,00 (m, 2H), 4,00-4,16 (m, 1H), 4,50-4,79 (m, 3H), 6,32-6,63 (m, 2H), 7,08-8,59 (m, 4H),
- 25 9,24-9,76 (m, 1H), 10,67 (s, 2H).

Ejemplos 640-647

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 639.



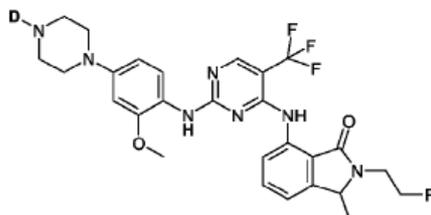
nº	D	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
640		314	574
641		310 - 314	628
642		310 - 314	602
643		310 - 314	630
644		314	671
645		310 - 314	618
646		314	658
647		314	588

5

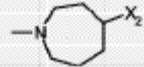
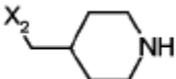
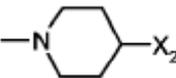
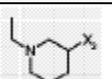
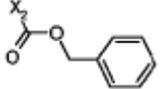
Ejemplos 648-659

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 639. Para la aminación reductora se emplea la 2-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il-amino)-5-trifluorometil-pirimidina. La anilina para la obtención de este compuesto se ha descrito en el método 28.

10

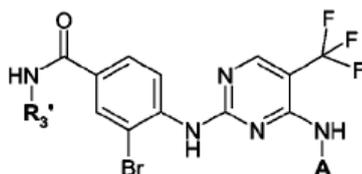


nº	D	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
648		286, 314	631
649		286, 314	603
650		282, 314	643

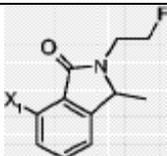
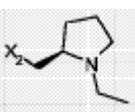
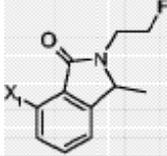
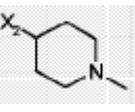
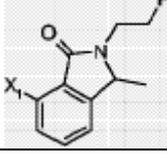
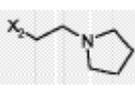
n°	D	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
651		282, 314	671
652		286, 314	657
653		282, 314	628
654		286, 314	657
655		286, 314	671
656		282, 314	614
657		282, 314	560
658		234, 283 314	694
659		286, 314	574

Ejemplos 660-666

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxi-2-bromo-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina puede sintetizarse por el método 29. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 22. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en el método 13.



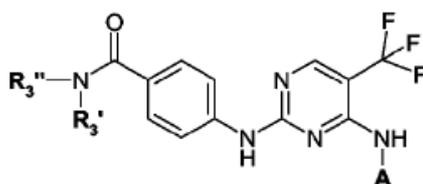
10

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
660			314	678 / 680
661			314	626 / 628
662			314	626 / 628

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
663			286	609 / 611
664			314	734 / 736
665			314	693 / 695
666			286	678 / 680

Ejemplos 667-681

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxifenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina puede sintetizarse por el método 14. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 22. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en el método 13. Además el resto R^{3'} puede construirse de modo similar al ejemplo 639 mediante una aminación reductora. Para ello puede emplearse una amina que en la cadena lateral posea otra función amino protegida. Como grupo protector se toman en consideración los grupos tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilo.
- 10 La eliminación posterior de este grupo protector, que se lleva a cabo por un proceso, que es familiar para los expertos, y la aminación reductora (de modo similar al ejemplo 639) o la alquilación (de modo similar al método 34 o bien al WO 2004/052857) constituyen los últimos pasos de esta secuencia.



15

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
667			H	314	586
668			H	314	586
669			H	314	586

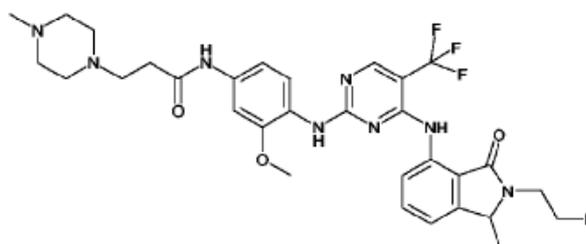
ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
670			H	314	642
671			H	314	616
672			H	290	600
673			H	290	709
674			H	314	600
675			H	314	586
676				286	574
677			H	286	572
678			H	290	682
679			H	314	642

n°	A	R ₃ '	R ₃ ''	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
680			H	290	656
681			H	314	615

Ejemplo 682

5 2-(2-metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionilamino]-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina



10 Se disuelven 63 mg (0,116 mmoles) de la 2-(4-acriloilamino-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina (método 30) en 1 ml de metanol y se les añaden 70 mg (0,699 mmoles) de la N-metil-piperazina. Después de agitar a 20 °C durante 48 h se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente durante 20 min, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 2% de agua y un 98% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. A las fracciones idóneas se les añaden 500 µl de ácido clorhídrico acuoso 1 M y se liofilizan. El producto se obtiene en forma de diclorhidrato.

Rendimiento: 58 mg (0,081 mmoles; 70 %).

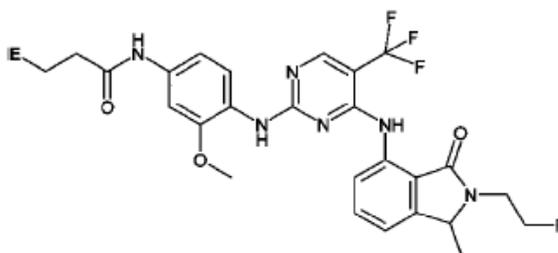
UV máx: 282 nm.

20 EM (ESI): 645 (M+H)⁺.

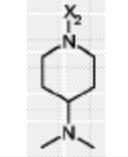
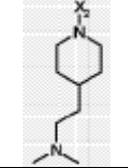
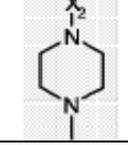
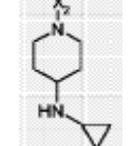
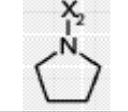
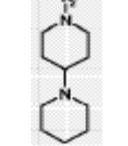
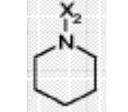
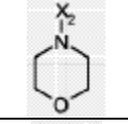
RMN-H¹: 1.42 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.29 -2.43 (m, 4H), 2.65 -2.70 (m, 2H), 3.50 -3.62 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.00 -4.12 (m, 1H), 4.52 -4.76 (m, 3H), 7.12 -7.17 (m, 1H), 7.12 -7.42 (m 4H), 7.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.46 (s, 1H)

25 Ejemplos 683-692

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 682.



30

n°	E	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
683		282	661
684		282	673
685		282	701
686		282	645
687		282	685
688		282	616
689		282	713
690		282	630
691		282	632
692		282	602

Ejemplos 693-704

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 682. Para la sustitución nucleófila se emplean como compuestos de partida la 2-(4-(2-bromo-acetilamino)-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina o la 2-(4-(2-bromo-acetilamino)-2-bromo-fenilamino)-4-(2-(2-fluoretíl)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina o la 2-[5-(2-bromo-acetilamino)-piridin-2-ilamino]-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluor-metil-pirimidina, que se han descrito en el método 30.

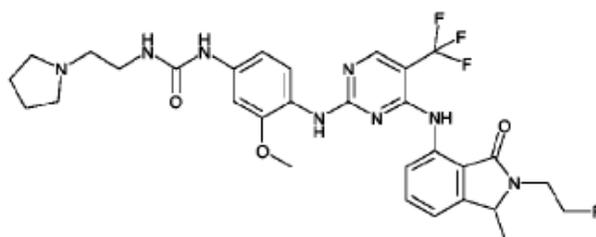
5

10

nº	B	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
701		322	573
702		322	630
703		222	650
704		278	707

Ejemplo 705

5 2-(2-metoxi-4-[3-(3-pirrolidin-1-il-etil)-ureido]-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina



10 Se disuelven 70 mg (0,135 mmoles) de la 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina (obtención similar al ejemplo 53) en 2 ml de tolueno y se les añaden 190 μ l (1,348 mmoles) de trietilamina y 60 μ l (0,270 mmoles) de difenilfosforilazida. Se agita esta mezcla reaccionante a 20 °C durante 48 h. A continuación se estabiliza la suspensión a una temperatura constante de 95 °C durante 2 h, formándose una solución transparente de color marrón. A continuación se añaden 31 mg (0,270

15 mmoles) de la 1-(2-aminoetil)-pirrolidina y se continúa la agitación a 95 °C durante 1 h. Se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente durante 15 min, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 2% de agua y un 98% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. Se ajusta el pH de las fracciones idóneas a un valor

20 básico con hidróxido sódico 5 M y se extraen 4 veces con 50 ml de diclorometano cada vez. Se reúnen las fases orgánicas, se secan y se elimina el disolvente con vacío.

Rendimiento: 42 mg (0,067 mmoles; 50 %).

UV máx: 282 nm.

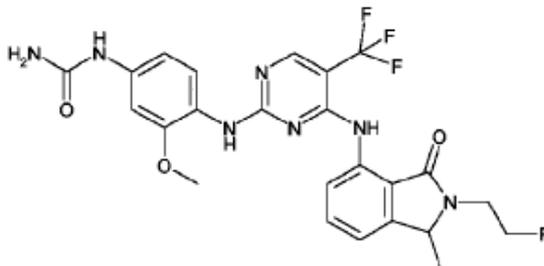
25 EM (ESI): 631 (M+H)⁺.

RMN-H¹: 1.42 -1.48 (m, 3H), 1.69 -1.79 (m, 4H), 3.22 -3.28 (m, 2H), 3.49 -3.62 (m, 1M), 3.70 (s, 3H), 3.99 4.12 (m, 1H), 4.53 -4.76 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.84 -6.91 (m, 1H), 7.15 -7.33 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)

Ejemplo 706

2-(2-metoxi-4-ureido-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina

5

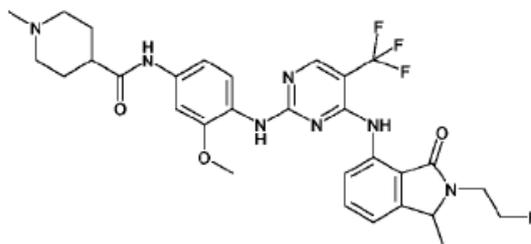


Este compuesto se obtiene de modo similar al ejemplo 705.

- 10 UV máx: 282 / 314 nm.
EM (ESI): 534 (M+H)⁺.
RMN-H¹: 1.42 (d, 3H), 3.48 -3.64 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.98 -4.13 (m, 1H), 4.50 -4.77 (m, 3H), 5.89 (s, 2 H), 6.94 (d, 1H), 7.16 -7.30 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.33 -8.41 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

15 Ejemplo 707

2-(2-metoxi-4-[(1-metil-piperidina-4-carbonil)-amino]-fenilamino)-4-(2-(2-fluoretil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina

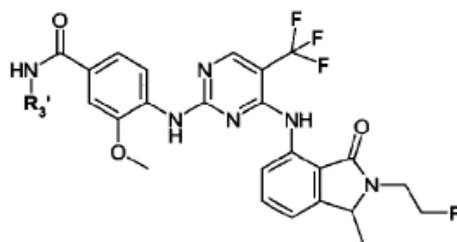


- 20 Partiendo de la 2-(4-amino-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina (método 30) se obtiene el compuesto epigrafiado mediante un método de condensación amídica, que es familiar para los expertos (véase también el ejemplo 53 o el 1032). Esta sustancia se obtiene en forma de base libre.

- 25 UV máx: 282 nm.
EM (ESI): 616 (M+H)⁺.
30 RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃): 1.51 (d, 3H), 2.25 -2.32 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.00 -3.07 (m, 2H), 3.53 -3.65 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.13 -4.27 (m, 1H), 4.56 -4.77 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 -7.54 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.16 -8.24 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.60 -8.68 (m, 1H), 10.42 (s, 1H).

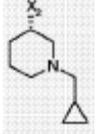
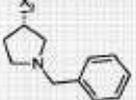
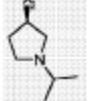
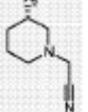
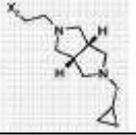
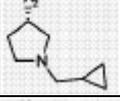
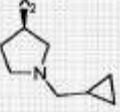
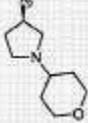
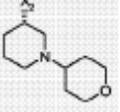
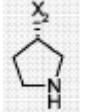
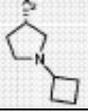
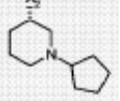
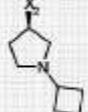
Ejemplos 708-795

- 35 Por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53 se condensa la 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-[2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidina con una amina primaria, que en la cadena lateral lleva otra función amino protegida. Como grupo protector se toman en consideración los grupos tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilo. La eliminación posterior de este grupo protector, que se lleva a cabo por un proceso, que es familiar para los expertos, y la aminación reductora (de modo similar al ejemplo 639) o la alquilación (de modo similar al método 34 o bien al WO 2004/052857) constituyen los últimos pasos de esta secuencia.
- 40

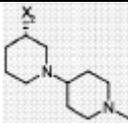
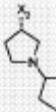
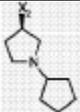
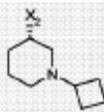
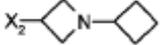
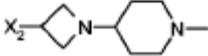
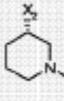
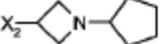
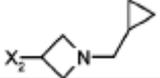
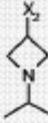


n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
708		285, 322	706
709		285, 322	656
710		285, 322	630
711		322, 286	644
712		325, 286	699
713		282, 318	644
714		326	685
715		326	658
716		326	699
717		326	630
718		326	644
719		322	644

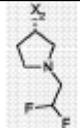
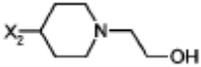
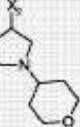
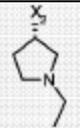
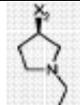
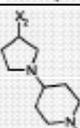
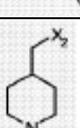
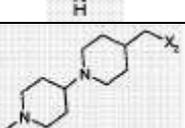
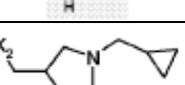
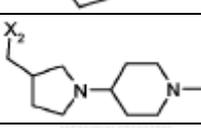
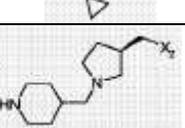
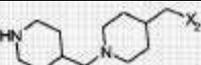
ES 2 532 611 T3

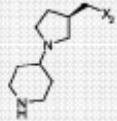
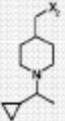
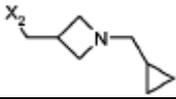
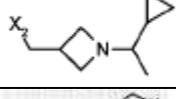
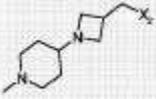
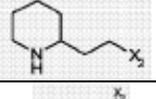
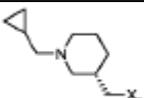
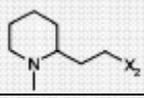
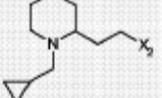
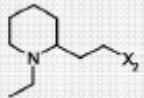
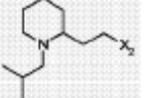
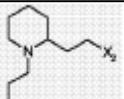
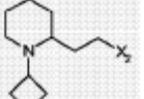
n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
720		326	656
721		326	678
722		314	630
723		322	641
724		326	712
725		326	642
726		322	642
727		318	672
728		301	686
729		326	588
730		326	642
731		326	670
732		326	642

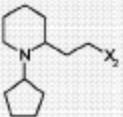
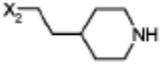
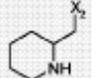
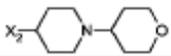
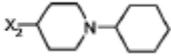
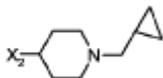
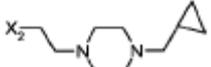
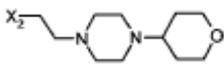
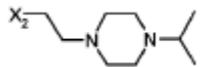
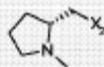
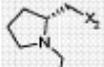
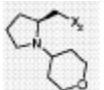
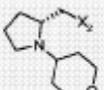
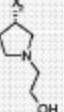
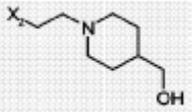
ES 2 532 611 T3

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
733		326	630
734		326	699
735		310	616
736		326	656
737		322	630
738		326	656
739		326	656
740		266	652
741		326	629
742		326	671
743		326	630
744		326	642
745		326	602
746		326	628
747		326	616
748		326	602

ES 2 532 611 T3

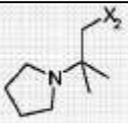
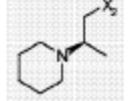
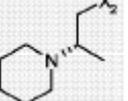
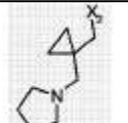
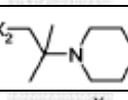
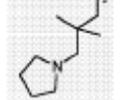
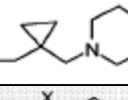
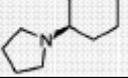
n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
749		322	652
750		326	646
751		326	672
752		326	616
753		326	616
754		326	685
755		322	616
756		318	713
757		286, 322	588
758		226, 286, 322	602
759		322 - 326	656
760		322 - 326	699
761		322 - 326	670
762		322 - 326	699
763		322	713

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
764		326	685
765		322	684
766		326	642
767		322 - 326	656
768		322 - 326	685
769		322 - 326	630
770		286, 322	670
771		286, 322	670
772		322 - 326	644
773		322	684
774		322 - 326	658
775		322	686
776		322 - 326	727
777		322 - 326	674
778		322 - 326	684

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
796		322 - 326	698
780		286, 322	630
781		282, 314	616
782		322, 286	686
783		326	684
784		324, 286	656
785		326, 286	685
786		322, 286	715
787		322, 286	673
788		285, 322	616
789		285, 322	630
790		285, 322	686
791		385, 322	686
792		326	644
793		322	630
794		326	631
795		326	660

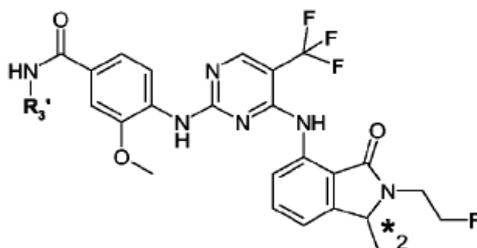
Ejemplo 796

2-[2-metoxi-4-(2-metil-2-pirrolidin-1-il-propilcarbamoil)-fenilamino]-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina

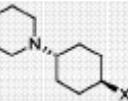
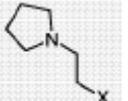
n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
799		325, 285	644
800		325, 285	644
801		325, 285	644
802		325, 285	656
803		325, 285	658
804		325, 284	658
805		326, 286	670
806		324, 285	670

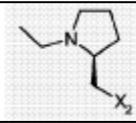
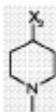
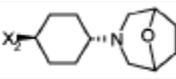
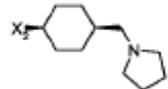
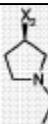
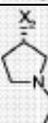
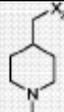
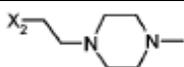
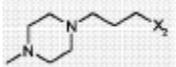
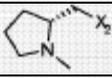
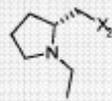
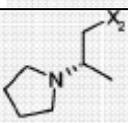
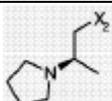
Ejemplos 807-821

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 31. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o es un compuesto descrito en los métodos 13, 21 o en el método 25.



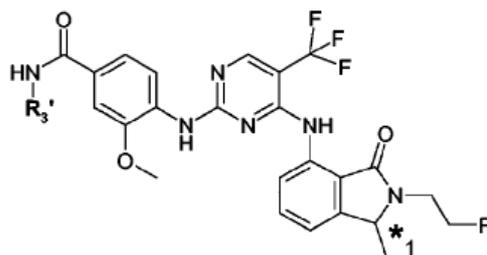
10

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
807		286, 322	686
808		286, 322	616

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
809		286, 322	630
810		286, 322	616
811		286, 322	712
812		322, 286	684
813			689
814		278	689
815		322	630
816		286, 326	645
817		285, 322	659
818		285, 322	616
819		285, 322	630
820			630
821		322, 286	630

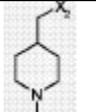
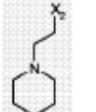
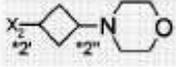
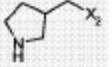
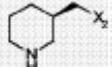
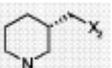
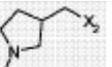
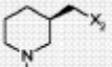
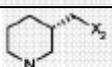
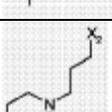
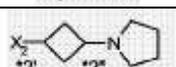
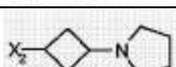
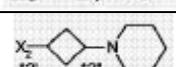
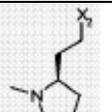
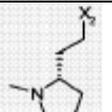
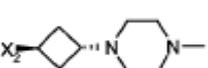
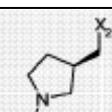
Ejemplos 822-885

5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 31. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en los métodos 13, 15, 20, 21, 23, 24 y 25 o en J. Med. Chem. 46(5), 702-715 2003.



n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
822		286, 322	686
823		325, 284	616
824		286, 326	630
825		286, 322	616
826		286, 318	712
827		286, 322	684
828		326	645
829		316	689
830		322	689
831			616
832		318	630
833		326	588

ES 2 532 611 T3

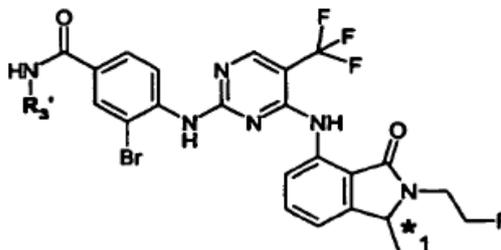
n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
834		322	630
835		286, 322	630
836			658
837		322 - 326	602
838		322 - 326	616
839		322	616
840		322 - 326	616
841		322 - 326	630
842		322 - 326	630
843		286, 322	644
844		286, 322	642
845		286, 322	642
846		286, 322	656
847		282, 318	630
848		282, 322	630
849		286, 318	671
850		286, 322	630

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
851		286, 322	630
852		286, 322	644
853		322 - 326	672
854		322	672
855		286, 322	725
856		286, 322	725
857		322 - 326	685
858		286, 322	713
859		286, 322	713
860		286, 322	644
861		286, 322	644
862		318 - 322	645
863		286, 322	658
864		286, 322	699
865		286, 322	699
866		326	709
867		322	697
868		322	697

ES 2 532 611 T3

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
869		318	695
870		290,3	693
871		322	695
872		286, 322	753
873		286, 326	642
874		286, 322	645
875		322, 286	659
876		282, 322	684
877		324, 284	646
878		286, 322	670
879		325, 284	630
880		322, 286	630
881		322, 286	684
882		325, 286	670
883		322, 286	646

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La 2-(4-carboxi-2-bromo-fenilamino)-4-cloro-5-trifluorometil-pirimidina se ha descrito en el método 29. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 31. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial.



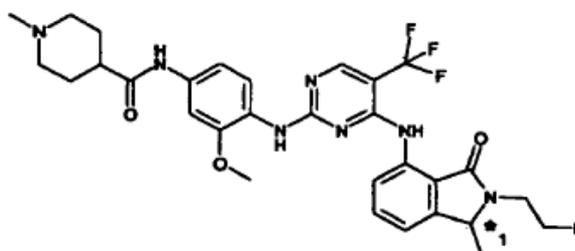
5

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
892		314	665
893		270	665
894		270	680

Ejemplo 895

10

2-(2-metoxi-4-[(1-metil-piperidina-4-carbonil)-amino]-fenilamino)-4-(2-(2-fluoretil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina, enantiómero 1



15

Partiendo de la 2-(4-amino-2-metoxi fenilamino)-4-(2-(2-fluoretil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina, enantiómero 1 (obtenida de modo similar al método 30) se obtiene el producto epigrafiado por un método de condensación amídica que los expertos ya conocen (véase también el ejemplo 1032). Se obtiene el producto en forma de diclorhidrato.

20

UV máx: 310 nm.

EM (ESI): 616 (M+H)⁺.

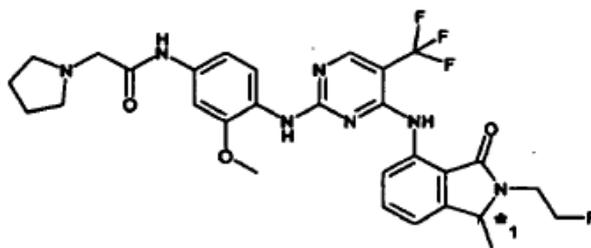
25

RMN-H¹ (500MHz): 1.42 (d, 3H), 1.69 -1.77 (m, 2H), 1.77 -1.84 (m, 2H), 1.94 -2.03 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.29 -2.38 (m, 1H), 2.86 -2.93 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.00 -4.12 (m, 1H), 4.52 -4.75 (m, 3H), 7.16 (d, 3H), 7.18 -7.24 (m, 1H), 7.32 -7.41 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

Ejemplo 896

30

2-(2-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-fenilamino)-4-(2-(2-fluoretil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina, enantiómero 1



5 Partiendo de la 2-(4-amino-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina, enantiómero 1 (obtenido de modo similar al método 30) se obtiene el producto epigrafiado por un método de condensación amídica que los expertos ya conocen (véase también el ejemplo 1032). Se obtiene el producto en forma de diclorhidrato.

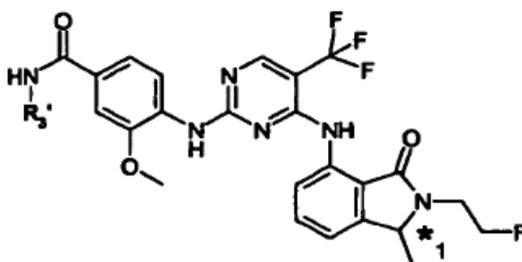
UV máx: 282 nm.

10 EM (ESI): 602 (M+H)⁺.

RMN-H¹ (500MHz): 1.43 (d, 3H), 1.87 -2.00 (m, 2H), 2.00 -2.10 (m, 2H), 3.12 -3.22 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.00 -4.13 (m, 1H), 4.28 -4.32 (m, 2H), 4.53 -4.76 (m, 3H), 7.19 -7.49 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 10.20 -10.31 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

15 Ejemplos 897-952

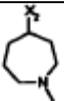
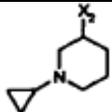
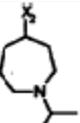
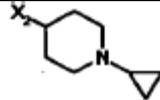
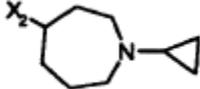
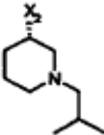
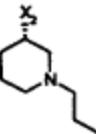
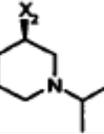
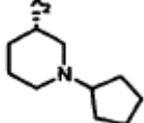
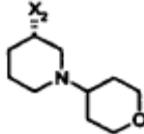
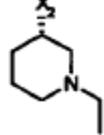
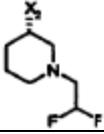
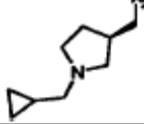
Mediante un proceso similar al descrito en el ejemplo 53 se condensa la 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-[2-(2-fluor-etil)-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino]-5-trifluorometil-pirimidina, enantiómero 1, con una amina primaria, que en la cadena lateral lleva otra función amino protegida. Como grupo protector se toman en consideración los grupos tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilo. La eliminación posterior de este grupo protector, que se lleva a cabo por un proceso, que es familiar para los expertos, y la aminación reductora (de modo similar al ejemplo 639) o la alquilación (de modo similar al método 34 o bien al WO 2004/052857) constituyen los últimos pasos de esta secuencia.

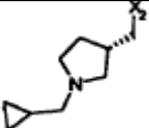
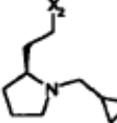
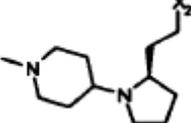
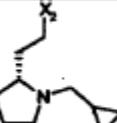
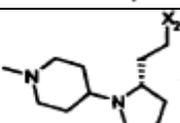
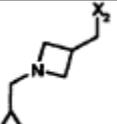
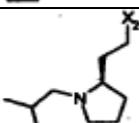
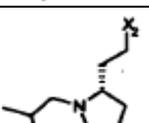
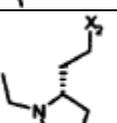
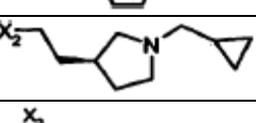
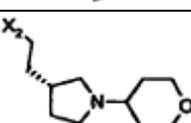
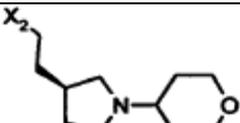
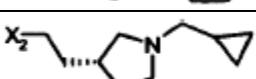


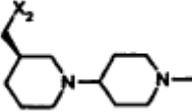
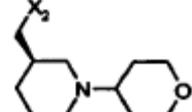
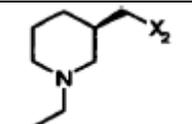
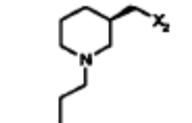
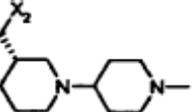
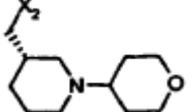
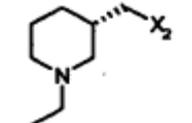
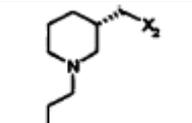
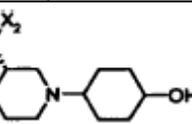
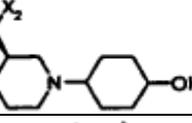
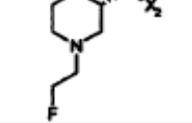
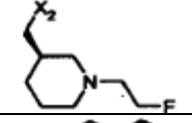
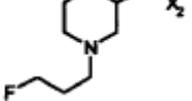
25

nº	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
897			672
898		322	644
899		326	630
900		326	630

ES 2 532 611 T3

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
901		322	644
902		322	642
903		322	658
904		326	615
905		322	656
906		326	658
907		326	644
908		322	644
909		322	670
910		306	686
911		326	630
912			666
913		286, 322	656

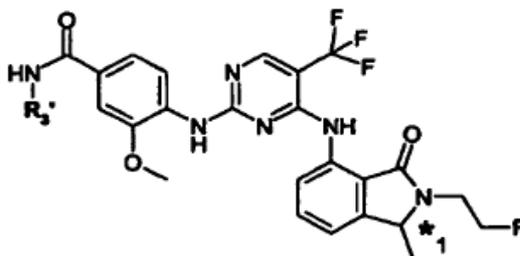
n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
914		286, 322	656
915		286, 318	670
916		286, 322	713
917		286, 322	670
918		286,3	713
919		286, 322	642
920		286, 322	672
921		286, 322	672
922		286, 322	644
923		286, 322	670
924		286, 322	700
925		286, 322	700
926		286, 322	670

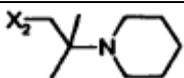
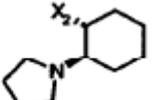
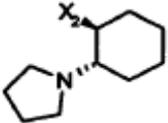
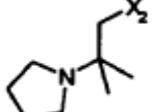
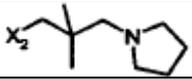
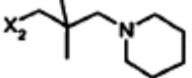
n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
927		322	713
928		322 - 326	700
929		322 - 326	644
930		322	658
931		322 - 326	713
932		322	700
933		322 - 326	644
934		322	658
935		322 - 326	714
936		322	714
937		322	662
938		322 - 326	662
939			676

n°	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
940		322 - 326	680
941		286, 322	648
942		230, 286, 318	662
943		284, 324	668
944		282, 322	670
945		282, 322	696
946		228, 284, 322	642
947		226, 286, 322	672
948		286, 322	644
949		324, 284	644
950		285, 322	616
951		285, 325	630
952		285, 325	616

Ejemplos 953-958

- 5 Mediante un proceso similar al descrito en el ejemplo 796 se obtienen los compuestos siguientes.

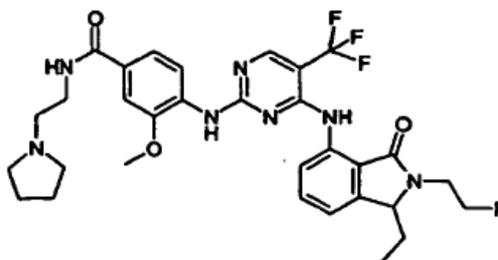


nº	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
953		326, 286	658
954		325, 285	670
955		325, 285	670
956		325, 284	644
957		325, 284	658
958		325, 285	672

Ejemplo 959

5

2-(2-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1-etil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-trifluorometil-pirimidina



10

La síntesis racémica del compuesto epigrafiado se lleva a cabo por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 22. Los dos enantiómeros se aíslan por cromatografía preparativa:

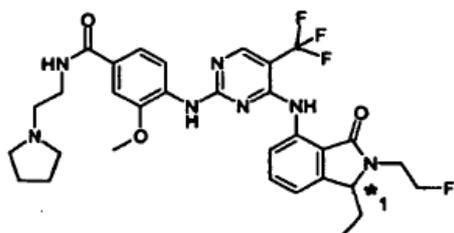
15

columna: 250 x 4,6 mm CHIRALPAK[®] ADH
 eluyente: 25 etanol / 75 metanol (v/v) (a ambos disolvente se les añade previamente un 0,03% de trietilamina)
 caudal: 0,5 ml/min
 temperatura: 20°C

20

El enantiómero que se eluye en primer lugar se denomina enantiómero 1 y lleva el símbolo *1 en su fórmula química.

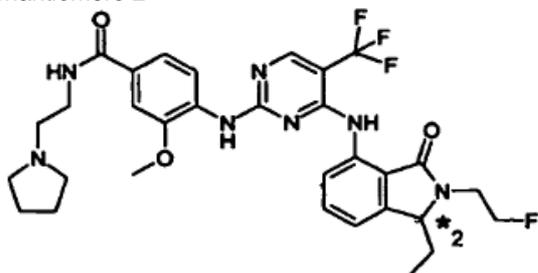
enantiómero 1



tiempo de retención: 9,96 min

5 El enantiómero que se eluye en segundo lugar se denomina enantiómero 2 y lleva el símbolo *2 en su fórmula química.

enantiómero 2

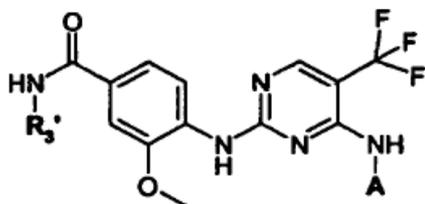


tiempo de retención: 12,60 min

10

Ejemplos 960-976

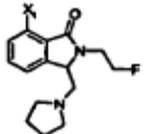
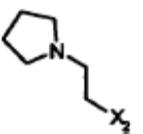
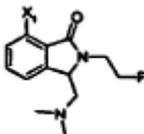
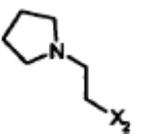
15 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 22. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o bien es un compuesto descrito en el método 13.



20

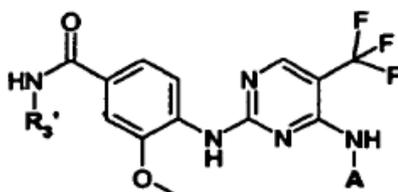
nº	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
960			280, 320	654
961			282, 318	
962			286, 322	680

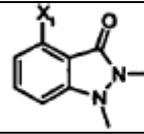
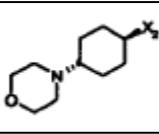
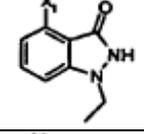
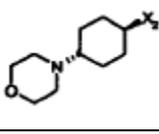
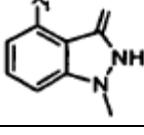
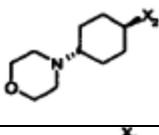
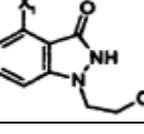
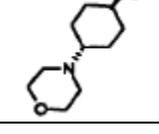
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
963			286, 326	630
964			286, 326	644
965			286, 326	630
966			286, 326	659
967			286, 326	630
968			286, 322	644
969			286, 326	644
970			286, 326	644
971			286, 326	714
972			286, 322	632
973			286, 326	646
974			286, 326	660

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
975			282, 326	685
976			282, 326	659

Ejemplos 977-980

5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 6. La amina empleada para la síntesis de la amida se ha descrito en el método 13.

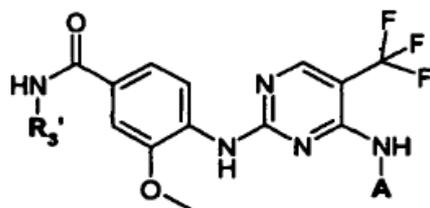


n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
977			234, 282, 318	655
978			226, 282, 318	655
979			222, 282, 318	641
980			230, 282, 314	671

10

Ejemplos 981-999

15 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 32. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o bien un compuesto descrito en el método 13.

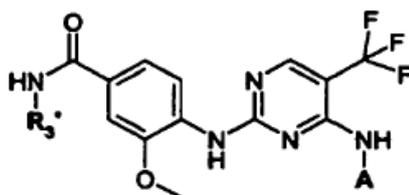


n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
981			318	612
982			318	583
983			322	599
984				639
985			286	706
986			322	597
987			318	679
988			286	653
989			322	611
990			322	583
991			318	625

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
992			318	597
993			318	598
994			318	569
995			322	585
996			286	639
997			318	626
998			318	599
999			318	318

Ejemplos 1000-1024

5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 33. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o bien un compuesto descrito en el método 13 ó 21.



ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1000			282, 322	614
1001			282, 322	841
1002			282, 326	571
1003			280, 322	655
1004			280, 325	655
1005			280, 322	669
1006			280, 325	599
1007			282, 327	613
1008			280, 322	697
1009			282, 325	627
1010			283, 328	641

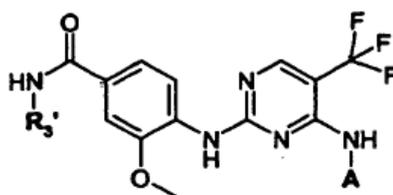
ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1011			280, 325	585
1012			280, 325	599
1013			326, 283	585
1014			282, 327	599
1015			322 - 326	597
1016			326	611
1017			280, 325	585
1018			280, 325	614
1019			280, 325	585
1020			280, 322	599
1021			280, 325	641

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1022			280, 325	599
1023			280, 325	585
1024			280, 322	653

Ejemplos 1025-1032

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 10. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en el método 13.



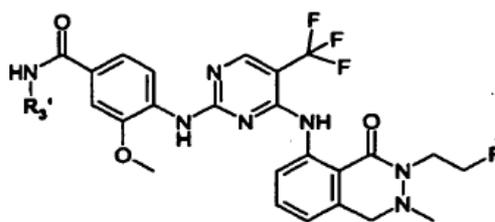
10

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1025			318	648
1026			318	359
1027			322	662
1028			322	662
1029			322	664

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1030			226, 318	678
1031			226, 318	691
1032			322	648

Ejemplos 1033-1035

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 2. La amina empleada para la síntesis de la amida se ha descrito en el método 13.

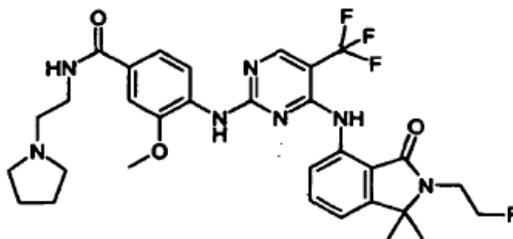


10

n°	R ₃ '	EM (ESI) (M+H) ⁺	forma de sal
1033		701	base
1034		645	formiato
1035		631	formiato

Ejemplo 1036

- 15 2-(2-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-1,1-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoidol-4-ilamino)-5-trifluormetil-pirimidina



El compuesto epigrafiado se obtiene por un proceso similar al descrito en el ejemplo 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 34. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial. La sustancia se obtiene en forma de diclorhidrato.

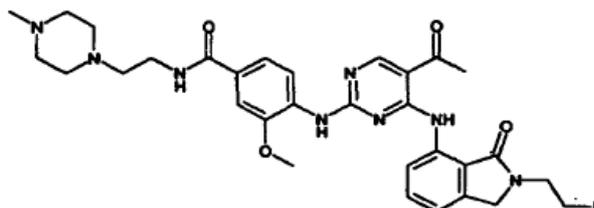
UV máx: 326, 286 nm.

EM (ESI): 630 (M+H)⁺.

RMN-H¹ (400MHz): 1.44 -1.50 (m, 6H), 1.84 -1.95 (m, 2H), 1.98 -2.07 (m, 2H), 3.02 -3.12 (m, 2H), 3.62 -3.70 (m, 4H), 3.71 -3.76 (m, 1H), 3.77 -3.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.57 -4.61 (m, 1H), 4.69 -4.73 (m, 1H), 7.27 -7.31 (m, 1H), 7.39 -7.45 (m, 1H), 7.55 -7.59 (m, 1H), 7.63 -7.66 (m, 1H), 7.84 -7.88 (m, 1H), 8.44 -8.55 (m, 2H), 8.77 -8.82 (m, 1H), 9.11 -9.15 (m, 1H), 9.91 -10.03 (m, 1H), 10.51 -10.55 (m, 1H).

Ejemplo 1037

2-(2-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilcarbamoi]-fenilamino)-4-2-(2-fluor-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-acetil-pirimidina



Se disuelven 50 mg (0,104 mmoles) de la 2-(4-carboxi-2-metoxi-fenilamino)-4-(2-(2-fluor-etil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilamino)-5-acetil-pirimidina (que se obtiene mediante un proceso similar al descrito en el ejemplo 622 o en el 623) en 0,5 ml de dimetilformamida y se les añaden 72 μ l (0,520 mmoles) y 34 mg (0,104 mmoles) del tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. Después de agitar a 20 $^{\circ}$ C durante 20 min se añaden 23 mg (0,156 mmoles) de la 2-(4-metilpiperazin-1-il)-etilamina. Después de 2 h a 20 $^{\circ}$ C la reacción ha finalizado. A continuación se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna. Como material soporte se emplea el gel de sílice C18-RP y se aplica un gradiente durante 20 min, que en el momento inicial está formado por un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo y en el momento final por un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo. Tanto al agua como al acetonitrilo se le añade previamente en cada caso un 0,1% de ácido fórmico. A las fracciones idóneas se les añaden 500 μ l de ácido clorhídrico acuoso 1 M y se liofilizan. El producto se obtiene en forma de triclorhidrato.

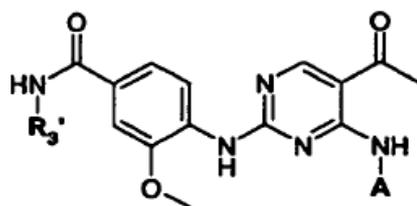
UV máx: 326 nm.

EM (ESI): 605 (M+H)⁺.

RMN-H¹ (500 MHz): 2.53-2.58 (m, 3H), 2.80-2.92 (m, 3H), 3.62-3.88 (m, 9H), 3.88-4.01 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 7.14-7.32 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.78-8.01 (m, 1H), 8.29-8.60 (m, 1H), 8.73-8.99 (m, 2H), 9.03-9.18 (m, 1H), 12.31-12.41 (m, 1H).

Ejemplos 1038-1060

Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 1037. La anilina empleada se ha descrito en el método 28. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en el método 13.



n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1038			326	660
1039			326	646
1040			328	576
1041			318	672
1042			326	605
1043			330	590
1044			318	663
1045			330	604
1046			326	686
1047			326	604

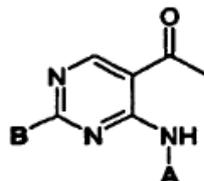
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1048			330	590
1049			326	713
1050			330	590
1051			250	614
1052			334 - 338	600
1053			334 - 338	614
1054			338	600
1055			338	670
1056			334	696
1057			330	622
1058			327	340
1059			330	608

ES 2 532 611 T3

n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1060			330	632

Ejemplos 1061-1069

5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 622 o en el 623. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 28.

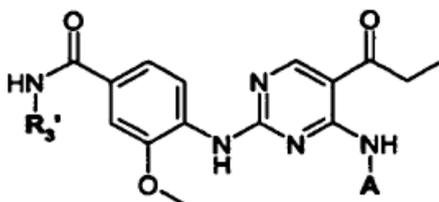


n°	A	B	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1061			254, 316	552
1062			254, 314	548
1063			250	598
1064			254, 318	588
1065			250	518
1066			232, 318	606
1067			250, 310	566

n°	A	B	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1068			254, 318	552
1069			262, 314 - 318	566

Ejemplos 1070-1071

- 5 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 622 o en el 623 y el 53. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 28. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o un compuesto descrito en el método 13.

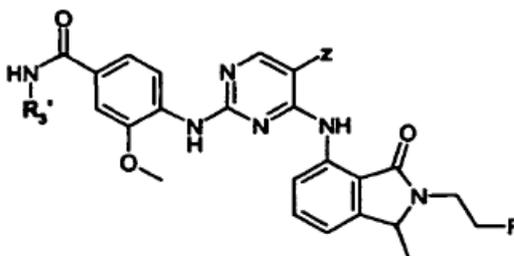


10

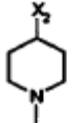
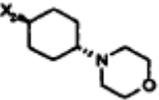
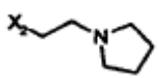
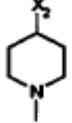
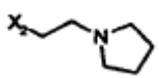
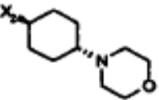
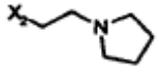
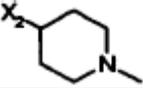
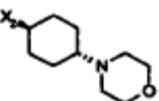
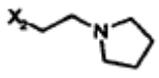
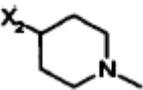
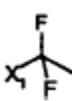
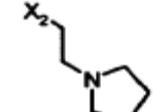
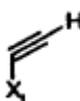
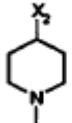
n°	A	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1070			330	608
1071			330	678

Ejemplos 1072-1085

- 15 Los siguientes compuestos se obtienen por un proceso similar al descrito en el ejemplo 1037. La anilina en cuestión se ha descrito en el método 28. La amina empleada para la síntesis de la amida es un producto comercial o bien un compuesto descrito en el método 13.



20

n°	Z	R ₃ '	UV máx [nm]	EM (ESI) (M+H) ⁺
1072			285, 320	674
1073			326	663
1074			306	596
1075			326	593
1076			262	596
1077			326	593
1078			318	652
1079			325	582
1080			319	582
1081			302	666
1082			322	626
1083			318	626
1084			286, 318	612
1085			280, 325	572

Propiedades biológicas

5 Tal como ha podido demostrarse con la tinción del DNA y el posterior análisis FACS, la inhibición de la proliferación producida por los compuestos de la invención se aprecia ante todo como paro de las células en la fase G2/M del ciclo celular. Las células se detienen según el tipo de células empleado durante un cierto período de tiempo en esta fase del ciclo celular, antes que iniciarse la muerte celular programada. El paro en la fase G2/M del ciclo celular puede desencadenarse p. ej. con la inhibición de quinasas específicas del ciclo celular. Debido a sus propiedades biológicas, los compuestos de la fórmula general I de la invención, sus isómeros y sus sales fisiológicamente compatibles son idóneos para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala.

15 Pertencen a dichas enfermedades por ejemplo: las infecciones virales (p. ej. el VIH y el sarcoma de Kaposi); las enfermedades inflamatorias y autoinmunes (p. ej. la colitis, la artritis, el enfermedad de Alzheimer, la glomerulonefritis y la curación de las heridas); las infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; las leucemias, el linfoma y los tumores sólidos; las enfermedades de la piel (p. ej. la psoriasis); las enfermedades óseas; las enfermedades cardiovasculares (p. ej. la restenosis y la hipertrofia). Son también útiles para proteger las células proliferantes (p. ej. las células capilares, intestinales, sanguíneas y progenitoras) contra el daño del DNA que pudieran producir la radiación, el tratamiento UV y/o el tratamiento citostático (Davis y col., 2001). Los nuevos compuestos pueden emplearse para la prevención, para el tratamiento de corta o de larga duración de las enfermedades recién indicadas, también en combinación con otros principios activos, que se destinan a las mismas indicaciones, p. ej. citostáticos, esteroides o anticuerpos.

20 La acción de los compuestos de la invención sobre diversas quinasas, por ejemplo sobre la serina-treonina-quinasa PLK-1, se ha determinado mediante la realización de ensayos de quinasas "in vitro" con proteínas sintetizadas por métodos recombinantes. Los compuestos despliegan en este ensayo una eficacia entre buena y muy buena sobre la PLK1, es decir, por ejemplo un valor IC50 inferior a 1 $\mu\text{mol/l}$, por lo general inferior a 0,1 $\mu\text{mol/l}$.

Ejemplo de ensayo de la quinasa PLK-1

30 La enzima PLK1 humana recombinante y unida a la GST por su extremo N se aísla a partir de células de insectos (Sf21) infectadas con baculovirus. La purificación se lleva a cabo por cromatografía de afinidad en columnas de glutationa-Sepharose.

35 Se siembran 4×10^7 células de Sf21 (*Spodoptera frugiperda*) en 200 ml de medio celular de insectos Sf-900 II sin suero (Life Technologies) dentro de un frasco de tipo Spinner. Después de un período de incubación a 27°C y 70 rpm de 72 horas se siembran 1×10^8 células Sf21 en un total de 180 ml de medio en otro frasco de tipo Spinner. Pasadas otras 24 horas se añaden 20 ml de una suspensión patrón de baculovirus recombinantes y se cultivan las células a 27°C y 70 rpm durante 72 horas. 3 horas antes de la recolección se añade ácido ocaadáico (Calbiochem, concentración final = 0,1 μM) y se continúa la incubación de la suspensión. Se determina el número de células, se centrifugan las células (4°C, 800 rpm, 5 minutos) y se lavan 1x con PBS (8 g de NaCl/l, 0,2 g de KCl/l, 1,44 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{l}$, 0,24 g de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{l}$). Se centrifugan de nuevo y se congela bruscamente el perdigón en nitrógeno líquido. Después se descongela bruscamente el perdigón y se suspende de nuevo en un tampón de lisis enfriado con hielo (50 mM HEPES de pH 7,5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 5 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina, 5 $\mu\text{g/ml}$ de aprotinina, 100 μM NaF, 100 μM PMSF, 10 mM fosfato de β -glicerina, 0,1 mM Na_3VO_4 , 30 mM fosfato de 4-nitrofenilo) a razón de 1×10^8 células/ 17,5 ml. Se lisan las células sobre hielo durante 30 minutos. Una vez separados los escombros celulares por centrifugación (4000 rpm, 5 minutos) se añaden al líquido sobrenadante transparente las esferillas de glutationa-Sepharose (1 ml de esferillas resuspendidas y lavadas por 50 ml de líquido sobrenadante) y se incuban a 4°C durante 30 minutos sobre un tablero rotatorio. Después se lavan las esferillas con tampón de lisis y se eluye la proteína recombinante de las esferillas con 1 ml de tampón de elución / ml de esferillas resuspendidas (tampón de elución: 100 mM Tris/HCl de pH = 8,0, 120 mM NaCl, 20 mM glutationa reducida (Sigma G-4251), 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT). La concentración de proteína se determina mediante un ensayo de Bradford.

Ensayo

55 En el hoyo de una placa de 96 hoyos de fondo redondo (de la empresa Greiner bio-one, placa de microvaloración de poliestireno, nº 650101) se depositan los componentes siguientes:

60 -10 μl del compuesto a ensayar en concentración variable (p. ej. empezando por 300 μM y diluyendo 1:3) en 6% de DMSO, 0,5 mg/ml de caseína (Sigma C-5890), 60 mM de fosfato de β -glicerina, 25 mM MOPS de pH = 7,0, 5 mM EGTA, 15 mM MgCl_2 , 1 mM DTT;

-20 μl de solución de sustrato (25 mM MOPS de pH = 7, 0,15 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 2,5 mM EGTA, 30 mM de fosfato de β -glicerina, 0,25 mg/ml de caseína);

-20 μl de dilución enzimática (dilución 1:100 del patrón enzimático en 25 mM MOPS de pH = 7,0, 15 mM MgCl_2 , 1 mM DTT);

65 -10 μl de solución ATP (45 μM ATP con $1,11 \times 10^6$ Bq/ml de gamma-P33-ATP).

La reacción se inicia con la adición de la solución de ATP y se lleva a cabo a 30 °C con ligera agitación (650 rpm en el agitador de IKA de tipo MTS2) durante 45 minutos. La reacción se interrumpe con la adición de 125 µl de TCA al 5% enfriado con hielo a cada hoyo y se incuba sobre hielo por lo menos durante 30 minutos. Se transfiere el precipitado por recolección a placas de filtro (placas de filtro de microvaloración de 96 hoyos de tipo UniFilter-96, GF/B; de la empresa Packard; nº 6005177), después se lava 4 veces con TCA del 1% y se seca a 60°C. Después de la adición de 35 ml de solución de centelleo (Ready-Safe; Beckmann) a cada hoyo se pega sobre la placa una cinta selladora y se mide la cantidad precipitada de P33 con el contador llamado Wallac Betacounter. Los datos obtenidos en las mediciones se evalúan con el programa informático Standard Graphpad (algoritmo de Levenburg-Marquard).

La acción antiproliferante de los compuestos de la invención se determina mediante un ensayo de citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas y/o mediante un análisis FACS, por ejemplo con células HeLa S3. En los dos métodos de ensayo, los compuestos despliegan una eficacia entre buena y muy buena, es decir, por ejemplo presentan un valor EC50 inferior a 5 µmoles/l, por lo general inferior a 1 µmol/ en el ensayo de citotoxicidad realizado con las células HeLa S3.

Medición de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas

Para medir la toxicidad en células tumorales humanas cultivadas se cultivan células tumorales de la línea del carcinoma cervical HeLa S3 (suministradas por la American Type Culture Collection (ATCC)) en un medio Ham's F12 (Life Technologies) y un 10% de suero bovino fetal (Life Technologies) y se recolectan en la fase de crecimiento log. A continuación se depositan las células HeLa S3 en placas de 96 hoyos (Costar) con una densidad de 1000 células por hoyo y se incuban en el incubador durante una noche (a 37°C y un 5% de CO₂); se reservan 6 hoyos de cada placa y en ellos se deposita solamente el medio (3 hoyos para el control del medio, 3 hoyos para la incubación con el reactivo AlamarBlue reducido). Se administran las sustancias activas a las células en distintas concentraciones (disueltas en DMSO; concentración final en DMSO: 0,1 %) (las determinaciones se realizan siempre por triplicado). Después de una incubación de 72 horas se añaden a cada hoyo 20 ml del reactivo AlamarBlue (AccuMed International) y se incuban las células durante 5-7 horas más. Para el control se introducen en cada uno de 3 hoyos 20 ml del reactivo AlamarBlue reducido (reactivo AlamarBlue que se ha sometido al autoclave durante 30 min). Después de la incubación se determina el viraje del color del reactivo AlamarBlue en los distintos hoyos con un espectrofotómetro de fluorescencia de la empresa Perkin Elmer (excitación a 530 nm, emisión a 590 nm, rendijas (slits): 15, tiempo de integración: 0.1). La cantidad de reactivo AlamarBlue reaccionado representa la actividad metabólica de las células. La actividad celular relativa se calcula en forma de porcentaje del control (células HeLa S3 sin inhibidor) y se deduce la concentración de sustancia activa que inhibe la actividad celular en un 50 % (IC50). Los valores se calculan como promedio de las tres determinaciones individuales, aplicando la corrección del valor en blanco (control de medio).

Análisis FACS

El yoduro de propidio (PI) se fija en cantidades estequiométricas en el DNA de doble hélice y por ello es indicado para determinar la porción de células que se hallan en las fases G1, S y G2/M del ciclo celular sobre la base del contenido del DNA celular. Las células que se hallan en la fase G0 y G1 tienen un contenido de DNA diploide (2N), mientras que las células que se hallan en la fase G2 o mitosis tienen un contenido de DNA 4N. Para la tinción con PI se siembran por ejemplo 1x10⁶ células HeLa S3 en una placa de cultivo celular de 75 cm², pasadas 24 h se añade un 0,1 % de DMSO como control o bien se añade la sustancia en diversas concentraciones (en 0,1 % de DMSO). Se incuban las células durante 24 h con la sustancia o con DMSO, después se lavan las células 2 x con PBS y luego se sueltan con tripsina /EDTA. Se centrifugan las células (1000 rpm, 4°C, 5 min) y se lava el perdigón celular 2 x con PBS, después se suspenden de nuevo las células en 0,1 ml de PBS. A continuación se tratan las células a 4°C durante 16 horas o como alternativa a -20°C durante 2 horas con 80% de etanol. Se centrifugan las células fijadas (1000 rpm, 4°C, 5 min), se lavan con PBS y a continuación se centrifugan de nuevo. Se resuspende el perdigón celular en 2 ml de Triton X-100 del 0,25% en PBS, se incuban sobre hielo durante 5 min, después se les añaden 5 ml de PBS se centrifugan de nuevo. Se resuspende el perdigón celular en 350 µl de solución de tinción de PI (0,1 mg/ml de RNase A (Sigma, nº R-4875), 10 µg/ml de yoduro de prodio (Sigma, nº P-4864) en 1 x PBS). Se incuban las células en la oscuridad con el tampón de tinción durante 20 min y después se trasladan a la probeta de medición de muestras del aparato FACS Scan. La medición del DNA se realiza en un analizador de tipo Becton Dickinson FACS Analyzer, con un láser de argón (500 mW, emisión a 488 nm) y un programa informático llamado DNA Cell Quest (BD). La fluorescencia logarítmica del PI se determina con un filtro de paso de banda (BP 585/42). La cuantificación de las poblaciones celulares se realiza con el programa informático ModFit LT de Becton Dickinson.

Por consiguiente se están probando también los compuestos de la invención contra otros tipos de células tumorales. Por ejemplo, estos compuestos son activos contra carcinomas de los tejidos más variados (p. ej. mama (MCF7); colon (HCT116), cabeza-cuello (FaDu), pulmón (NCI-H460), páncreas (BxPC-3), próstata (DU145)), sarcomas (p. ej. SK-UT-1B), leucemias y linfomas (p. ej. HL-60; Jurkat, THP-1), otros tumores (p. ej. melanomas (BRO) y gliomas (U-87MG)) y podrían utilizarse en tales indicaciones. Esto demuestra el amplio espectro de uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de los tipos de tumores más variados. Los compuestos de la fórmula general (I)

pueden aplicarse solos o en combinación con otras sustancias activas de la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

5 Las formas idóneas para el uso son por ejemplo las tabletas, las cápsulas, los supositorios, las soluciones -en especial las soluciones inyectables (s.c., i.v., i.m.)-, los líquidos para infusión, las emulsiones y los polvos dispersables. Para ello, la porción del o de los compuestos farmacéuticamente activos deberá situarse en cada caso en el intervalo comprendido entre el 0,1 y el 90 % en peso, con preferencia entre el 0,5 y el 50 % en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar el ámbito de dosificación que se indica a continuación. Si fuera necesario, las dosis mencionadas podrán administrarse varias veces al día. Las tabletas en
10 cuestión pueden fabricarse por ejemplo por mezclado del o de los principios activos con adyuvantes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes del tipo carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, desintegrantes del tipo almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes del tipo almidón o gelatina, lubricantes del tipo estearato magnésico o talco y/o agentes que permitan lograr el efecto de liberación diferida o "depot" como son la carboximetilcelulosa, el acetatoftalato de celulosa o el poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden estar constituidas además por varias
15 capas.

Por lo tanto, las grageas pueden fabricarse por recubrimiento de los núcleos, fabricados de modo similar a las tabletas, normalmente con los productos empleados habitualmente para el recubrimiento de grageas, por ejemplo la polivinilpirrolidona (Kollidon) o la goma laca, la goma arábiga, el talco, el dióxido de titanio o el azúcar. Para lograr el efecto "depot" o para evitar las incompatibilidades, el núcleo puede estar formado por varias capas, pudiendo emplearse los adyuvantes recién mencionados para las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas de la invención o de las combinaciones de sustancias activas pueden contener además un edulcorante, por ejemplo sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar y un agente saborizante, p. ej. aromas de tipo vainilla o extracto de naranja. Pueden contener también auxiliares de suspensión o espesante de tipo carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo los productos de condensación de alcoholes grasos y óxido de etileno, o agentes protectores (antimicrobianos), p. ej. p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones inyectables y para infusión se fabrican normalmente p. ej. añadiendo agentes isotónicos, conservantes, p. ej. p-hidroxibenzoatos o estabilizadores de tipo sales alcalinas del ácido etilendiaminatetraacético, empleando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, por ejemplo en el caso de emplear agua como diluyente se podrán utilizar eventualmente disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares, y se envasan en frascos inyectables o en viales o en frascos para infusión.

35 Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden fabricarse por ejemplo mezclado las sustancias activas con vehículos inertes de tipo lactosa o sorbita y envasándolas en cápsulas de gelatina. Los supositorios adecuados pueden fabricarse por ejemplo por mezclado de las sustancias activas con los vehículos inertes previstos para ello, como son las grasas neutras, el polietilenglicol o sus derivados. Como adyuvantes cabe mencionar por ejemplo el agua, los disolventes orgánicos farmacéuticamente
40 inoocuos como son las parafinas (p. ej. fracciones de petróleo), los aceites de origen vegetal (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerina), vehículos p. ej. piedras naturales molidas (p. ej. caolín, arcillas, talco, creta), piedras sintéticas molidas (p. ej. ácido silícico altamente dispersado y silicatos), azúcar (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej. lignina, lejías sulfúricas residuales, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej. estearato magnésico, talco, ácido
45 esteárico y laurilsulfato sódico).

La administración se realiza del modo habitual, con preferencia por vía oral o transdérmica, con preferencia especial por vía oral. En el caso de administración oral, las tabletas pueden obviamente contener los vehículos inertes ya mencionados y además aditivos, p. ej. el citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos del tipo almidón, con preferencia el almidón de patata, gelatinas y similares. Pueden emplearse también simultáneamente los lubricantes de tipo estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco para la fabricación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas se pueden añadir a las sustancias activas los adyuvantes mencionados previamente y además diversos saborizantes o colorantes.

55 Para el caso del uso parenteral, las sustancias activas pueden emplearse junto con materiales vehiculares líquidos adecuados.

La dosificación por vía intravenosa permite administrar de 1 a 1000 mg por hora, con preferencia de 5 a 500 mg por hora.

60 A pesar de ello eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, a saber, en función del peso corporal o del tipo de vía de administración, de la respuesta individual al medicamento, del tipo de formulación y del momento temporal o del régimen temporal, con el que se lleva a cabo la administración. Por ejemplo en algunos casos puede ser suficiente para obtener los resultados apetecidos administrar menos de la
65 cantidad mínima mencionada previamente, mientras que en otros casos tendrá que rebasarse la cantidad máxima

antes indicada. En el caso de administración de cantidades importantes puede ser recomendable dividir las en distintas tomas a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención pero sin limitar su alcance.

5

Ejemplos de formulación farmacéutica

	A) Tableta	por tableta
	principio activo	100 mg
10	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato magnésico	5 mg

15		500 mg

Se mezclan entre sí el principio activo molido finamente, la lactosa y una parte del almidón de maíz. Se tamiza la mezcla, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Se tamizan el granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato magnésico y se mezclan entre sí. Se prensa la mezcla para fabricar las tabletas de la forma y tamaño deseados.

	B) Tableta	por tableta
	principio activo	80 mg
	lactosa	55 mg
25	almidón de maíz	190 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	carboximetil-almidón sódico	23 mg
	estearato magnésico	2 mg

30		400 mg

Se mezclan entre sí el principio activo molido finamente, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, se tamiza la mezcla, se procesa con el resto del almidón de maíz y con agua para formar un granulado, que se seca y se tamiza. Después se añade el carboximetil-almidón sódico y el estearato magnésico, se mezclan y se prensa la mezcla para fabricar las tabletas del tamaño adecuado.

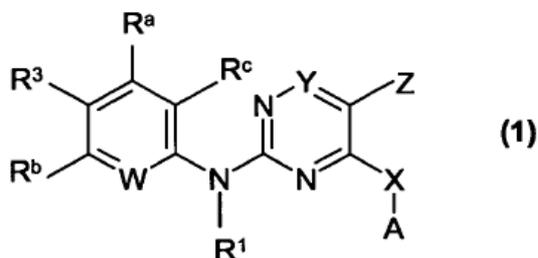
	B) Solución inyectable	
	principio activo	50 mg
40	cloruro sódico	50 mg
	agua para inyectables	5 ml

Se disuelve el principio activo en agua con su pH propio o eventualmente a un pH comprendido entre 5,5 y 6,5 y se le añade cloruro sódico como agente isotónico. Se filtra la solución resultante en ausencia de pirógenos y se envasa el líquido filtrado en viales en condiciones asépticas, dichos viales se esterilizan seguidamente y se cierran por fusión. Los viales contienen 5 mg, 25 mg ó 50 mg de principio activo.

45

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (1):



5

en la que

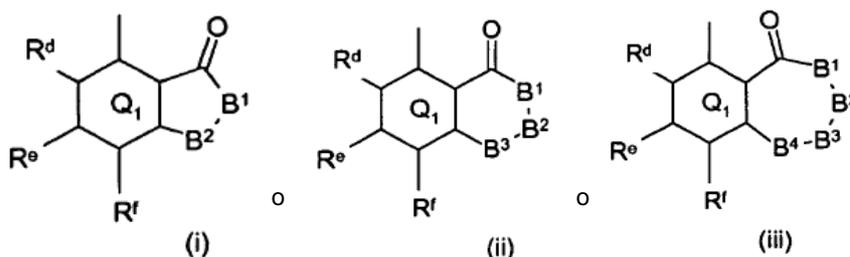
W es N o C-R²,

X es -NR^{1a}, O o S,

10 Y es CH o N,

Z es halógeno-alquilo C₁₋₃, -COH, -C(=O)-alquilo C₁₋₃, -C(=O)-alqueno C₂₋₃, -C(=O)-alquino C₂₋₃, -C(=O)-alquilo C₁₋₃-halógeno o pseudohalógeno;

A se elige entre las fórmulas (i), (ii) e (iii):



15

Q₁ significa compuestos arilo mono- o bicíclicos;

B¹, B², B³ y B⁴ significan en cada caso con independencia entre sí C-R^{9h}, N-Rⁱ, O o S, pero los B¹ - B⁴ contiguos no significan en cada caso -O-;

20 R¹ y R^{1a} significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o metilo,

R² es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵ y pseudohalógeno, o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno;

25 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^h significan en cada caso con independencia entre sí es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, =O, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno;

30 o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; y eventualmente los R^g y R^h que se hallan sobre el mismo átomo

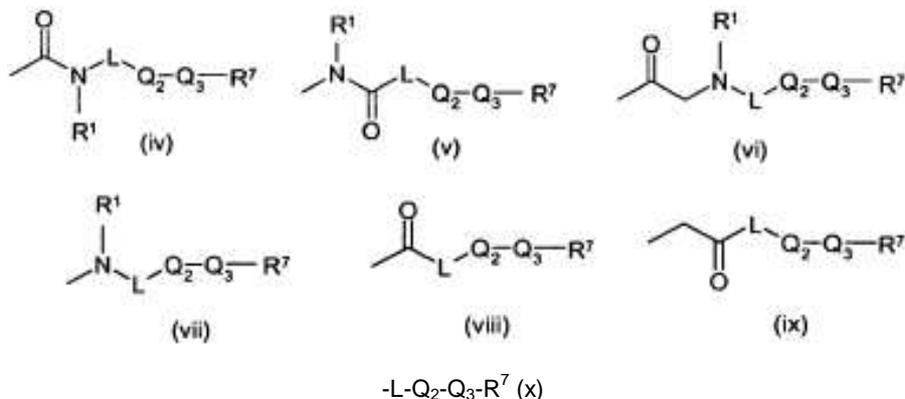
35 de C o sobre átomos de C contiguos pueden unirse en cualquier combinación con un engarce alquilo común, saturado o parcialmente insaturado de 3-5 eslabones, que eventualmente puede contener uno o dos heteroátomos;

40 R¹ es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, =O, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; o es un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido

45 entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR⁴R⁵, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -NR⁴SO₂NR⁵R⁶, -OSO₂NR⁵R⁶ y pseudohalógeno; y eventualmente los Rⁱ que se hallan sobre átomos de N contiguos pueden unirse entre sí o los Rⁱ junto con los R^g y R^h que se hallan

sobre átomos de C contiguos pueden unirse en cualquier combinación con un engarce alquilo común, saturado o parcialmente insaturado de 3-5 eslabones, que eventualmente puede contener uno o dos heteroátomos;

R³ se elige entre restos de las fórmulas (iv) - (x),



5

R⁴, R⁵ y R⁶ significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₅, alqueniilo C₂₋₅, alquiniilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces; dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

10

L es un enlace o es un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueniilo C₂₋₁₆, alquiniilo C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

15

Q₂ y Q₃ significan en cada caso con independencia entre sí un enlace o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueniilo C₂₋₁₆, alquiniilo C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

20

R⁷ es hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueniilo C₂₋₁₆, alquiniilo C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

30

R⁸, R⁹ y R¹⁰ significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₈, alqueniilo C₂₋₈, alquiniilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, metilo, etilo, amino, metilamino, dimetilamino, -OH y pseudohalógeno;

35

en la que

arilo significa anillos monocíclicos o bicíclicos de 6 a 12 átomos de carbono;

heteroarilo significa anillos monocíclicos o bicíclicos que, en lugar de uno o varios átomos de carbono, contienen uno o varios heteroátomos iguales o distintos;

heterociclilo significa anillos mono-, bicíclicos, puenteados o espirocíclicos bicíclicos, no aromáticos, saturados o insaturados, que contienen de 5 a 12 átomos de carbono, que en lugar de uno o varios átomos de carbono llevan heteroátomos, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre;

45

eventualmente en forma de sus tautómeros, de sus racematos, de sus enantiómeros, de sus diastereómeros y de sus mezclas, así como eventualmente de sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.

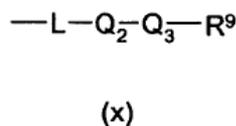
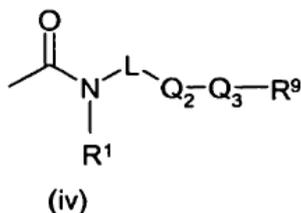
2. Compuestos de la fórmula general (1) según la reivindicación 1, en los que W significa C-R² y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

50

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que

X significa $-NR^{1a}$ u oxígeno,
 R^1 y R^{1a} son hidrógeno;
 R^3 son restos de las fórmulas (iv) o (x),

5



y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

10 4. Compuestos según las reivindicaciones 1-3, en los que
 Y es CH y
 Q_1 significa compuestos arilo monocíclicos
 y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

15 5. Compuestos según las reivindicaciones 1-4, en los que
 R^c es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, -F, -Cl, metilo y etilo
 y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

20 6. Compuestos según las reivindicaciones 1-5, en los que
 R^a y R^b significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o flúor; o un resto eventualmente sustituido
 una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C_{1-2} , alqueno C_2 , alquino C_2 , cicloalquilo C_{3-6} , arilo,
 heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo
 formado por hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, $-OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-NR^4C(=O)R^5$,
 25 $-NR^4C(=O)OR^5$, $-NR^4C(=O)NR^5R^6$, $-NR^4SO_2R^5$, $-N=CR^4R^5$, $-SR^4$, $-SOR^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4$, $-SO_2NR^4R^5$,
 $-OSO_2NR^4R^5$ y pseudohalógeno y los demás restos tienen los significados definidos previamente.

30 7. Compuestos según las reivindicaciones 1-6, en los que
 R^a y R^b significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o flúor y los demás restos tienen los
 significados definidos previamente.

8. Compuestos -o sus sales farmacéuticamente eficaces- según las reivindicaciones 1-7 para el uso como
 medicamentos.

35 9. Compuestos -o sus sales farmacéuticamente eficaces- según las reivindicaciones 1-7 para la fabricación de un
 medicamento de efecto antiproliferativo.

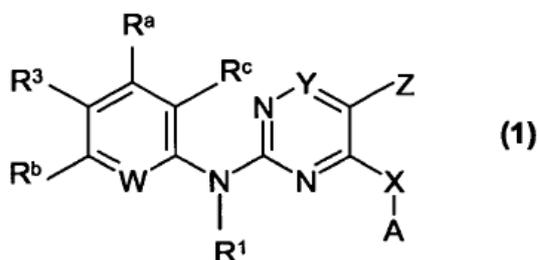
40 10. Compuestos -o sus sales farmacéuticamente eficaces- según las reivindicaciones 1-7 para la fabricación de un
 medicamento de efecto antiproliferativo que tiene un mecanismo de acción selectivo inhibidor de las quinasas.

11. Compuestos -o sus sales farmacéuticamente eficaces- según las reivindicaciones 1-7 para la fabricación de un
 medicamento de efecto antiproliferativo que tiene un mecanismo de acción inhibidor de las PLK.

45 12. Formulaciones farmacéuticas que, como principio activo, contienen uno o varios compuestos de la fórmula
 general (1) según una de las reivindicaciones 1-7 o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en
 combinación con los adyuvantes y/o vehículos habituales.

13. Uso un compuesto según las reivindicaciones 1-7 para la fabricación de un medicamento destinado al
 tratamiento y/o prevención del cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

50 14. Preparado farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula general (1):



en la que

W es N o C-R²,

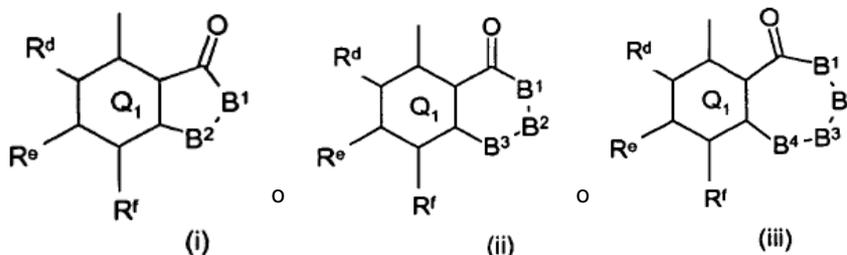
5 X es -NR^{1a}, O o S,

Y es CH o N,

Z es halógeno-alquilo C₁₋₃, -COH, -C(=O)-alquilo C₁₋₃, -C(=O)-alquenilo C₂₋₃, -C(=O)-alquinilo C₂₋₃, -C(=O)-alquilo C₁₋₃-halógeno o pseudohalógeno;

A se elige entre las fórmulas (i), (ii) e (iii):

10



Q₁ significa compuestos arilo mono- o bicíclicos;

B¹, B², B³ y B⁴ significan en cada caso con independencia entre sí C-R^{9h}, N-Rⁱ, O o S, pero los B¹ - B⁴ contiguos no significan en cada caso -O-;

15

R¹ y R^{1a} significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o metilo,

R² es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)NR^{4R5}, -NR^{4R5}, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR^{4R5}, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR^{4R5} y pseudohalógeno, o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR^{4R5}, -NR^{4R5}, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR^{5R6}, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR^{4R5}, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR^{4R5}, -NR⁴SO₂NR^{5R6}, -OSO₂NR^{5R6} y pseudohalógeno;

20

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g y R^h significan en cada caso con independencia entre sí es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, =O, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR^{4R5}, -NR^{4R5}, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR^{5R6}, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR^{4R5}, -C=NRⁱ, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR^{4R5}, -NR⁴SO₂NR^{5R6}, -OSO₂NR^{5R6} y pseudohalógeno;

25

o un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR^{4R5}, -NR^{4R5}, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR^{5R6}, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR^{4R5}, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR^{4R5}, -NR⁴SO₂NR^{5R6}, -OSO₂NR^{5R6} y pseudohalógeno; y eventualmente los R^g y R^h que se hallan sobre el mismo átomo de C o sobre átomos de C contiguos pueden unirse en cualquier combinación con un engarce alquilo común, saturado o parcialmente insaturado de 3-5 eslabones, que eventualmente puede contener uno o dos heteroátomos;

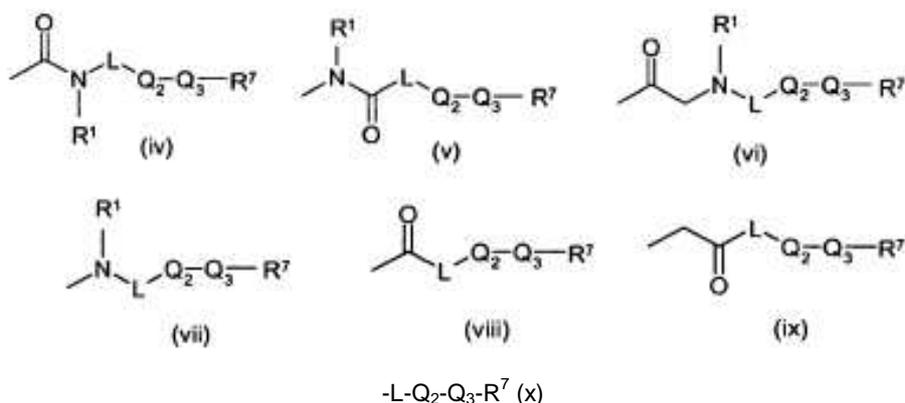
30

R¹ es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, =O, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR^{4R5}, -NR^{4R5}, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR^{5R6}, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR^{4R5}, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR^{4R5}, -NR⁴SO₂NR^{5R6}, -OSO₂NR^{5R6} y pseudohalógeno; o es un resto eventualmente sustituido una o varias veces elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, heterociclilo y heteroarilo, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, R⁸, -NO₂, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR^{4R5}, -NR^{4R5}, -NR⁴C(=O)R⁵, -NR⁴C(=O)OR⁵, -NR⁴C(=O)NR^{5R6}, -NR⁴SO₂R⁵, -N=CR^{4R5}, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR^{4R5}, -NR⁴SO₂NR^{5R6}, -OSO₂NR^{5R6} y pseudohalógeno; y eventualmente los Rⁱ que se hallan sobre átomos de N contiguos pueden unirse entre sí o los Rⁱ junto con los R^g y R^h que se hallan sobre átomos de C contiguos pueden unirse en cualquier combinación con un engarce alquilo común, saturado o parcialmente insaturado de 3-5 eslabones, que eventualmente puede contener uno o dos heteroátomos;

40

R³ se elige entre restos de las fórmulas (iv) - (x),

45



5 R⁴, R⁵ y R⁶ significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₅, alqueniilo C₂₋₅, alquinilo C₂₋₅, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces; dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo, heteroarilo, halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸,
 10 -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹,
 -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

L es un enlace o es un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueniilo C₂₋₁₆, alquinilo C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸,
 15 -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰,
 -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

Q₂ y Q₃ significan en cada caso con independencia entre sí un enlace o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueniilo C₂₋₁₆, alquinilo C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, -NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹,
 20 -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹, -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰,
 -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

R⁷ es hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₆, alqueniilo C₂₋₁₆, alquinilo C₂₋₁₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos una o varias veces, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, NO₂, -OR⁸, -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸,
 25 -C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)ONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂R⁹, -N=CR⁸R⁹,
 -SR⁸, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -OSO₂NR⁸R⁹ y pseudohalógeno;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ significan en cada caso con independencia entre sí hidrógeno o un resto elegido entre el grupo formado por alquilo C₁₋₈, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heterociclilo y heteroarilo, eventualmente sustituidos, dicho o dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y elegirse entre el grupo formado por halógeno, metilo, etilo, amino, metilamino, dimetilamino, -OH y pseudohalógeno;

35 en la que arilo significa anillos monocíclicos o bicíclicos de 6 a 12 átomos de carbono; heteroarilo significa anillos monocíclicos o bicíclicos que, en lugar de uno o varios átomos de carbono, contienen uno o varios heteroátomos iguales o distintos;

40 heterociclilo significa anillos mono-, bicíclicos, puenteados o espirocíclicos bicíclicos, no aromáticos, saturados o insaturados, que contienen de 5 a 12 átomos de carbono, que en lugar de uno o varios átomos de carbono llevan heteroátomos, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre;

eventualmente en forma de sus tautómeros, de sus racematos, de sus enantiómeros, de sus diastereómeros y de sus mezclas, así como eventualmente de sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas;

45 y por lo menos otro principio activo citostático o citotóxico, eventualmente en forma de sus tautómeros, de sus racematos, de sus enantiómeros, de sus diastereómeros y de sus mezclas, así como eventualmente de sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas.