

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 282**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2010 E 10710036 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2417125**

54 Título: **Derivados de N-aril-2-(2-arilaminopirimidin-4-il)pirrol-4-carboxamida como inhibidores de la cinasa MPS1**

30 Prioridad:

27.03.2009 EP 09156449

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

26.11.2015

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CALDARELLI, MARINA;
NUVOLONI, STEFANO y
QUARTIERI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 552 282 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-aril-2-(2-arilaminopirimidin-4-il)pirrol-4-carboxamida como inhibidores de la cinasa MPS1.

5 La presente invención se refiere a pirrolilpirimidinas sustituidas que modulan la actividad de proteína-cinasas. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad de proteína-cinasa desregulada. La presente invención proporciona también procedimientos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que los comprenden y procedimientos para el tratamiento de enfermedades con el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10 El uso de inhibidores mitóticos en el tratamiento del cáncer es una estrategia clínica de amplia aceptación para el tratamiento de una extensa gama de cánceres humanos. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) y los alcaloides de la vinca (vincristina y vimblastina) funcionan por estabilización o desestabilización de los microtúbulos con consecuencias catastróficas para las células en proceso de mitosis. Son los agentes terapéuticos de primera línea para diversos tipos de tumores y de segunda línea en cánceres de ovario, mama, pulmón, vejiga y esófago resistentes a cisplatino (taxanos). Sin embargo, debido al papel de los microtúbulos en procesos tales como el movimiento celular, la fagocitosis y el transporte axónico, con estos agentes se observan frecuentemente ciertas toxicidades como la neuropatía periférica. El proceso de la mitosis es un requerimiento de todas las células en proliferación y, por consiguiente, los tratamientos para el cáncer que tienen dianas en la mitosis son aplicables de manera general a una amplia gama de tipos de tumores. Varias proteína-cinasas desempeñan papeles esenciales en la orquestación del ciclo celular y algunas de ellas ya son sujeto de tratamientos dirigidos en el contexto oncológico, incluidas Cdk-2 y Aurora-A. La fidelidad de la mitosis es de importancia fundamental y en las células normales existen algunos "puntos de control" para mantener la integridad cromosómica durante el ciclo celular.

25 El punto de control del ensamblaje del huso (SAC) se requiere específicamente para una segregación cromosómica correcta a las dos células hijas durante la división celular. Así se asegura que las cromátidas hermanas alineadas en la placa metafásica no se separen antes de la unión bipolar de todos los cromosomas duplicados al huso mitótico (revisado por Musacchio A. y Salmon D., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., mayo, 8(5): 379-93, 2007).

30 Incluso un único cromosoma no alineado es suficiente para desencadenar la señal del SAC; es una ruta regulada estrictamente que, en último término, resulta en la inhibición de la poliubiquitinación mediada por el complejo promotor de la anafase/ciclosoma (APC/C) y la degradación de dos componentes mitóticos esenciales: ciclina B1 y securina. La securina se requiere específicamente para la separación de las cromátidas hermanas y la transición a la anafase, mientras que la ciclina B1 inactiva la cinasa mitótica principal CDK1 y promueve la salida de la mitosis (revisado por Musacchio A. y Salmon D., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., mayo, 8(5): 379-93, 2007).

40 Se ha identificado ya un numeroso grupo de proteínas que desempeñan un papel en las funciones del SAC: la cinasa humana MPS1 (huso monopolar 1) (también conocida como TTK) desempeña con seguridad un papel principal. La MPS1 es una cinasa doble de tirosina y serina/treonina, muy conservada desde levaduras hasta mamíferos. El genoma humano codifica solo un miembro de la familia génica MPS1, que no tiene gran similitud de secuencia con otras proteína-cinasas.

45 MPS1 es una enzima regulada por el ciclo celular, con regulación por aumento y activación en la mitosis por fosforilación (Stucke V. M. y col., Embo J. 21 (7): 1723, 2002).

50 En *Saccharomyces cerevisiae*, MPS1 controla la duplicación del cuerpo polar del huso mitótico (Winey M. y col., J. Cell. Biol. 114: 745, 1991), el ensamblaje del huso (Jones, M. H. y col., Curr. Biol. 15: 160, 2005) y el punto de control del ensamblaje del huso (Weiss y Winey, J. Cell. Biol. 132: 111, 1996). Por otra parte, en eucariotas superiores, la actividad de cinasa de MPS1 está implicada fundamentalmente en la regulación y las funciones del SAC (Jelluma N. y col., Cell 132: 233, 2008).

55 Algunos experimentos de interferencia de ARN indican que las funciones del SAC quedan afectadas en ausencia de MPS1: la longitud de la mitosis se reduce y las células se dividen rápidamente sin alineamiento en la placa metafásica, lo que en último término causa aneuploidización aberrante, catástrofe mitótica y deja de ser compatible con la supervivencia celular (Jelluma N. y col., Cell 132: 233, 2008; Tighe A. y col., J. Cell. Biol. 2008; Jelluma N. y col., Plos ONE 3 (6): e2415, 2008). Además, para apoyar estos resultados, se ha descrito una molécula pequeña competidora de ATP e inhibidora de MPS1 que, aunque no tiene un perfil de selectividad definido, se ha demostrado que es capaz de inactivar las funciones del SAC, inactivar la parada mitótica inducida por nocodazol y taxol y promover la muerte celular, principalmente en líneas celulares tomorígenas. (Schmidt y col., EMBO Rep, 6(9): 866, 2005).

60 A pesar de que la mayoría de los tumores son aneuploides, nunca se ha encontrado una MPS1 mutada en un cáncer, por el contrario, se ha observado su regulación por aumento en una serie de tumores de distintos orígenes como cáncer de vejiga, cáncer de tiroides anaplásico y cáncer de mama y de próstata (Yuan B. y col, Clin, Cancer Res., 12(2): 405-410). Además, se ha encontrado en el patrón de expresión de los 25 genes principales sobreexpresados en la inestabilidad cromosómica (CIN) y en tumores aneuploides que predicen el desenlace clínico

en cáncer de mama y de pulmón, meduloblastoma, glioma, mesotelioma y linfoma (Carter S. L. y col., Nat. Genet. 38 (9): 1043, 2006). Finalmente, su expresión es muy elevada en tumores metastásicos y se ha encontrado que se sobreexpresa en cánceres de mama con mutaciones en p53 (Bertheau P. y col., Plos Med. 4(3): e90, 2007).

5 Juntamente con el hecho de que también se ha encontrado una regulación por aumento de otros componentes del SAC, como MAD2, BUBR1 o BUB1, en diferentes tumores (De Carcer G. y col., Curr. Med. Chem. 14(9): 969, 2007), parece que las funciones del SAC podrían requerirse y ser esenciales para mantener la capacidad de segregación de las células tumorales con alto grado de aneuploidía, ya selectividad tumoral de los inhibidores del SAC se prevé, en particular, para tumores de alta aneuploidía como los carcinomas de colon, pulmón y mama (Kops G. J. y col.,
10 Nat. Rev. Cancer, 5: 773, 2005).

Finalmente, se ha demostrado que la inducción masiva de aneuploidía y la desregulación del SAC reducen la tumorigénesis en ratones propensos a tumores, lo que sostiene la hipótesis de que la inhibición del SAC podría conferir inhibición del crecimiento tumoral (Weaver y col., Cancer Cell 11(1): 25, 2007).

15 Por lo tanto, por estas razones, la atenuación farmacológica de la función de MPS1 puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de varios cánceres diversos.

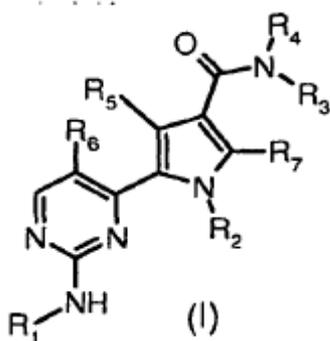
En los documentos WO2006/071644 (Vertex Pharm Inc.), WO2005/014572, WO2007/068728 y WO2007/071621 (Pfizer Italia Srl.), se han desvelado algunos derivados pirrolilpirimidínicos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer. El documento WO2007/110344, a nombre del presente solicitante, también describe y reivindica derivados pirrolilpiridínicos.

20 El compuesto excluido, *o*-tolilamida del ácido 1-metil-5-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenil-amino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico, ha sido desvelado en el documento de prioridad EP08159114.1 con respecto al documento WO2009/156315, a nombre del presente solicitante.

A pesar de estos desarrollos, todavía existe la necesidad de agentes eficaces para dicha enfermedad.

30 Los presentes inventores han descubierto ahora que compuestos de la fórmula (I), descrita a continuación, son inhibidores de cinasas y, por lo tanto, son útiles para tratamientos como agentes antitumorales y carecen, en términos de toxicidad y efectos secundarios, de las desventajas mencionadas anteriormente asociadas con los fármacos antitumorales disponibles en la actualidad.

35 Por consiguiente, un primer objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



en el que

40 R₁ es un grupo fenilo;

R₂ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

45 R₃ es un grupo arilo;

R₄ es un átomo de hidrógeno;

R₅ y R₇ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno;

50 R₆ es un átomo de hidrógeno, de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

en que los grupos arilo son grupos carbocíclicos o heterocíclicos que contienen una o dos fracciones de anillofusionadas o unidas entre sí por enlaces simples, en que al menos uno de los anillos es aromático; en su caso, cualquier anillo heterocíclico aromático, también denominado grupo heteroarilo, comprende un anillo de cinco a seis miembros con uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, NH, O o S; y

5 en que los grupos arilo, fenilo y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado pueden estar sustituidos opcionalmente en cualquiera de sus posiciones libres con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, grupos nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, 10 alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicliilcarboniloxi, alquilidenaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo oxycarbonilo, heterocicli- loxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliil-carbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliil-aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, 15 heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilamino-sulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonatoy alquilsulfonato;

20 siempre que se excluya el compuesto o-tolilamida del ácido 1-metil-5-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico;

y estereoisómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, *N*-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 La presente invención también proporciona procedimientos para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), preparados por un proceso que consta de transformaciones sintéticas estándar.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, para uso como medicamento.

30 La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, para el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con una actividad de proteína-cinasa desregulada, la MPS1 humana (TTK), miembros de la familia PLK, la proteína-cinasa C en diferentes isoformas, Met, PAK-4, PAK-5, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, la cinasa Weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK- 2, Cdc7, Nek, la familia de cinasas dependientes de Cdk/ciclina y más en particular la MPS1 humana, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto pirrolpirimidínico sustituido representado por la fórmula (I), según se define anteriormente, a un mamífero que lo necesita.

40 Preferentemente, un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, se usa para el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con una actividad de proteína-cinasa desregulada seleccionada del grupo que consta de cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas y trastornos autoinmunitarios o neurodegenerativos.

45 Otro uso preferido de un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, de la presente invención es el tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluidos, pero sin limitarse a: carcinomas tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluido el cáncer microcítico de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluido el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, incluida la leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, tricolinfoma y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, incluidas las leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimático, incluidos fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluidos melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratinoxantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi, mesotelioma, tumores con alto grado de aneuploidía y tumores que sobreexpresan componentes del punto de control mitótico como MPS1, MAD2, MAD1, 55 BUB1, BUBR1, BUB3 y otros.

60 Otro uso preferido de un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, de la presente invención es el tratamiento de trastornos proliferativos celulares específicos como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postoperatorias.

65 Además, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, para uso en la inhibición de la angiogénesis tumoral y la metástasis, así como para el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y la reacción del huésped contra el injerto.

- La presente invención también desvela un procedimiento para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad de proteína-cinasa alterada, según se define anteriormente, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, a un mamífero que lo necesita.
- 5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos, como un régimen de radioterapia o quimioterapia, en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes inmunitarios, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina-cinasa, agentes contra receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (por ejemplo, inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales *ras-raf*, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de CDK, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.
- 15 20 La presente invención proporciona además un procedimiento *in vitro* para la inhibición de la actividad de una proteína-cinasa que comprende la puesta en contacto de la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), según se describe anteriormente.
- 25 A menos que se especifique lo contrario, al referirse a los compuestos de la fórmula (I) de por sí, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos los estereoisómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, *N*-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.
- 30 Los *N*-óxidos son compuestos de la fórmula (I) en los que el nitrógeno y el oxígeno están unidos entre sí a través de un enlace dativo.
- Si en el compuesto de la presente invención hay un centro estereogénico u otra forma de centro isomérico, en este documento se pretende cubrir todas las formas de tal isómero o isómeros, incluidos enantiómeros y diastereómeros.
- 35 Los compuestos que contienen un centro estereogénico pueden usarse como mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente o la mezcla racémica puede separarse mediante técnicas bien conocidas y puede usarse un enantiómero individual solo. En los casos en que los compuestos tienen enlaces dobles insaturados carbono-carbono, ambos isómeros *cis* (*Z*) y *trans* (*E*) están dentro del alcance de esta invención.
- 40 En los casos en que los isómeros puedan existir en formas tautómeras, como los tautómeros ceto-enol, se contempla que cada forma tautómera está incluida dentro de esta invención, ya estén en equilibrio o predomine una forma.
- 45 Con el término “arilo” se indican grupos carbocíclicos o heterocíclicos que contienen de una a dos fracciones de anillo fusionadas o unidas entre sí por enlaces simples, en que al menos uno de los anillos es aromático; en su caso, cualquier anillo heterocíclico aromático, también denominado grupo heteroarilo, comprende un anillo de cinco a seis miembros con uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, NH, O o S. Algunos ejemplos de grupos arilo de acuerdo con la invención son, por ejemplo, fenilo, bifenilo, α o β -naftilo, dihidronaftilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo y similares.
- 50 Con el término “heterociclilo” (también denominado “heterocicloalquilo”) se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de tres a siete miembros en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos no limitantes de grupos heterocíclicos son, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.
- 55 Con el término “cicloalquilo C₃-C₇” se indica, a menos que se diga lo contrario, un anillo monocíclico solo de carbono de tres a siete miembros, que puede contener uno o más enlaces dobles pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno o cicloheptadieno.
- 60 Con el término “alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado”, por lo tanto, de manera comprensiva alquilo C₁-C₄, se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y similares.
- 65

Con el término “alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo y similares.

5 Con el término “alquino C₂-C₆ lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

Los grupos sustituidos opcionalmente pueden estar sustituidos opcionalmente en cualquiera de sus posiciones libres con uno o más grupos, por ejemplo, uno a seis grupos, seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, grupos nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclilo, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterociclilcarbonilo, alquilidamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterocicliloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclil-carbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclil-aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilamino-sulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato.

20 A su vez, en caso apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar adicionalmente sustituido con uno o más de los grupos mencionados anteriormente.

A este respecto, con el término átomo de halógeno se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

25 Con el término ciano se indica un resto -CN.

Con el término nitro se indica un grupo -NO₂.

30 Con el término alqueno o alquino se indica cualquiera de los grupos alquilo C₂-C₆ lineales o ramificados mencionados anteriormente que además contienen un enlace doble o triple. Algunos ejemplos no limitantes de grupos alqueno o alquino de la invención son, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y similares.

35 Con el término alquilo o alcoxi polifluorado se indica cualquiera de los grupos alquilo o alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores que están sustituidos con más de un átomo de flúor como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluoro-metoxi y similares.

40 Con los términos alcoxi, ariloxi, heterociclilo y derivados de los mismos se indica cualquiera de los grupos alquilo C₁-C₆, arilo o heterociclilo anteriores unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno (-O-).

A partir de todo lo anterior, para el experto en la materia es evidente que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto como, por ejemplo, arilamino, ha de entenderse como construido convencionalmente por las partes de las que deriva, por ejemplo, por un grupo amino que está además sustituido con arilo, en que el arilo es según se define anteriormente.

Igualmente, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquiamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclil-carbonilamino, cicloalcoxycarbonilo y similares incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo son según se definen anteriormente.

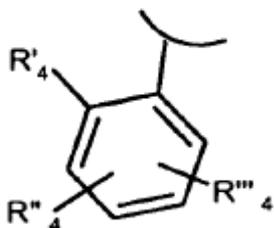
50 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, fumárico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico. Preferentemente, la sal de adición de ácido de los compuestos de la invención se selecciona entre las sales clorhidrato o mesilato.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) también incluyen las sales con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminorácidas y cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos en los que:

R₁ es un fenilo de la fórmula

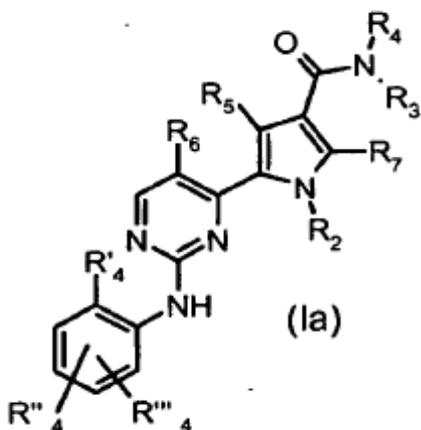
65



5 en el que R'_4 , R''_4 y R'''_4 son independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o nitro, ciano, alquilo C_1 - C_6 , alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenoilo, alquinoilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3 - C_6 , hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquenoilo, heterociclilcarbonilo, alquilidenaminoxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo oxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclil-carbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclil-aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilamino-sulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquiltiofosfonato; con mayor preferencia, en la fórmula anterior R'_4 no es un átomo de hidrógeno.

15 Otros compuestos preferidos son aquellos en los que R_1 es un grupo fenilo *orto*-sustituido, es decir, un grupo fenilo unido al resto de la molécula a través de la fracción -NH-, en que dicho grupo fenilo está sustituido en la posición *orto* con respecto a la fracción -NH- y también sustituido opcionalmente en cualquiera de las otras posiciones.

20 Otra clase preferida de compuestos de la fórmula (I) son los compuestos de la fórmula (Ia):



en los que R_2 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

25 R_3 es un grupo arilo opcionalmente sustituido;

R_4 es un átomo de hidrógeno;

30 R'_4 , R''_4 , R'''_4 , R_5 , R_6 y R_7 son según se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra clase de compuestos de la presente invención especialmente preferida son los compuestos de la fórmula (Ia), según se definen anteriormente, en los que R_2 es hidrógeno o un alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

35 R_4 es un átomo de hidrógeno;

R_3 , R_5 , R_7 , R'_4 , R''_4 y R'''_4 son según se definen anteriormente;

40 R_6 es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Algunos compuestos específicos de la fórmula (I) preferidos son los compuestos listados a continuación:

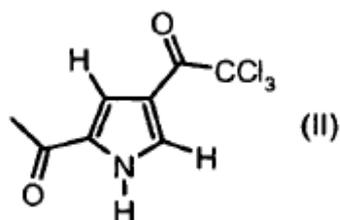
- 1) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 2) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 3) fenilamida del ácido 1-metil-5-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 5) éster etílico del ácido 5-[2-(4-*terc*-butoxicarbonil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 6) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 7) ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]pirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico;
- 8) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-cloro-5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 9) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-cloro-5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-cloro-5-{5-cloro-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 11) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-bromo-5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 12) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{5-bromo-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 13) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-bromo-5-{5-bromo-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 14) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-dimetilcarbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-[2-(2-metil-4-metilcarbamoilfenilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 40 16) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 45 17) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-[4-(4-dimetil-aminopiperidine-1-carbonil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 18) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[2-metil-4-((*R*)-2-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-carbonil)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 50 19) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-2-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 55 21) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-2-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 22) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-4-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 60 23) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metoxifenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 65 24) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-metoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

- 25) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 26) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 27) éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[4-(2,6-dietil-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-5-metilpirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico;
- 10 28) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-{4-[(2-dimetilaminoetil)metilamino]-2-metoxifenilaminopirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 29) ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-5-metilpirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico;
- 15 30) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 31) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-di-metilaminopiperidin-1-carbonil)-2-metilfenilamino]-5-metil-pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 32) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-{4-[(3-dimetil-aminopropil)metilamino]-2-metoxifenilamino}pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 33) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-me-toxifenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 34) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-(2-fluoroetil)-5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 35) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{5-bromo-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 36) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-{4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenilamino}pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 37) (2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 38) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carbo-xílico;
- 40 39) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pir-rol-3-carboxílico;
- 40) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 45 41) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-(2-*o*-tolilaminopirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 42) (2,6-dimetilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 50 43) (2-etil-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 44) (2-metoxi-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 55 45) (2-bromo-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 60 46) (2,6-difluorofenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 47) (2,4,6-trimetilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 65

- 48) (2,4-dimetilpiridin-3-il)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 49) (4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 50) (4-bromo-2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 51) (3-cloro-2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 52) (2,6-dietil-4-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 53) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 54) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 55) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2-dimetilaminoetilamino)-2-metoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico y
- 25 56) (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico.

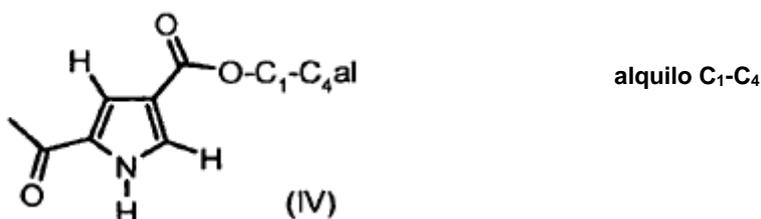
30 Para referencias sobre cualquier compuesto específico de la fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véanse la sección experimental y las reivindicaciones.

La presente invención también proporciona procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, que se representan en el esquema siguiente:



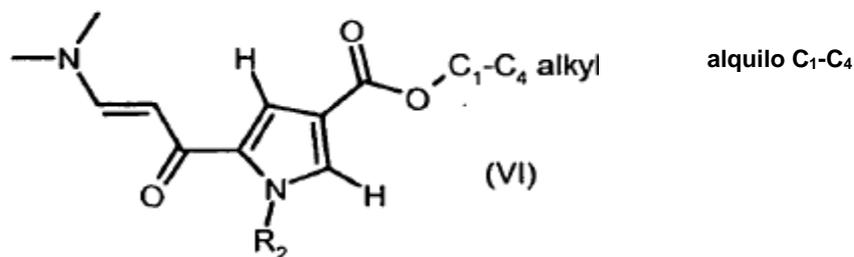
5 con una base en un alcohol C₁-C₄, como con carbonato de potasio en etanol;

etapa A2) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (IV):



10 con dimetilformamida-di-*tert*-butilacetil, dimetilformamida-diisopropilacetil o dimetilformamidadietilacetil;

opcionalmente, la conversión del compuesto resultante de la fórmula (VI):



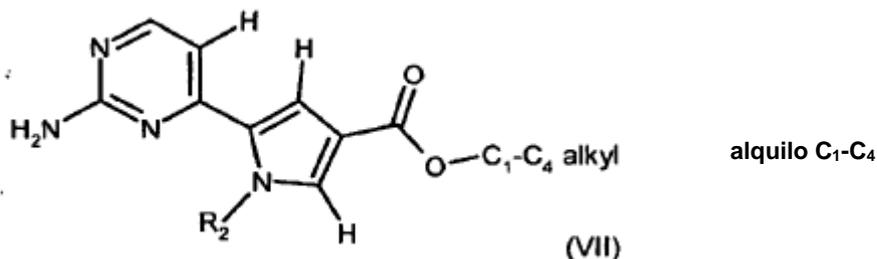
15 en el que R₂ es H, mediante alquilación con un compuesto de la fórmula (V):



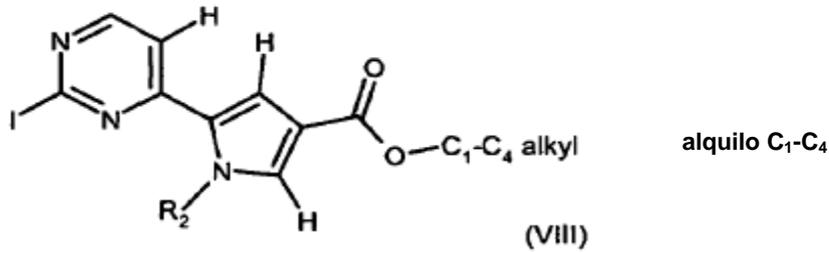
20 en el que Y es un grupo saliente adecuado como un grupo mesilo o tosilo o un átomo de halógeno y R₂ es según se define anteriormente pero no hidrógeno, en un compuesto de la fórmula (VI) diferente en el que R₂ no es un átomo de hidrógeno;

25 etapa A3) la reacción del compuesto de la fórmula (VI), según se define anteriormente, de acuerdo con una de las etapas alternativas siguientes (etapa A3a), (etapa A3b) o (etapa A3c):

etapa A3a) con guanidina, y después la reacción del compuesto resultante de la fórmula (VII):



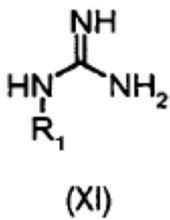
30 en el que R₂ es según se define anteriormente, con nitrito de isoamilo y diyodometano o yoduro de cesio en presencia de yodo y CuI, y después la reacción del compuesto resultante de la fórmula (VIII):



en el que R₂ es según se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IX): R₁-NH₂, en el que R₁ es según se define anteriormente;

5

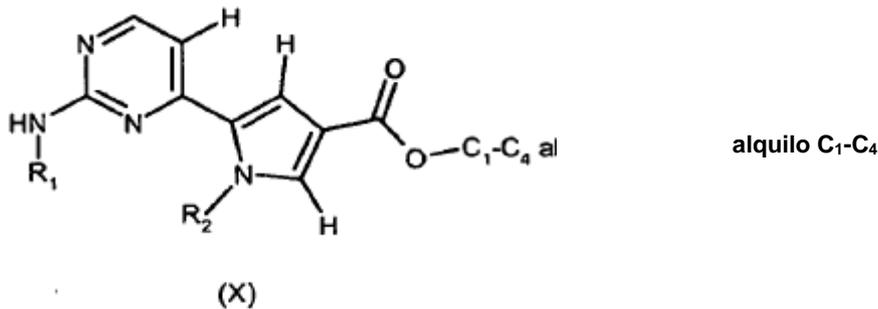
etapa A3b) o con un derivado de guanidina de la fórmula (XI):



10 en el que R₁ es según se define anteriormente;

etapa A3c) con guanidina, y después la reacción del compuesto resultante de la fórmula (VII), según se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XII): R₁-I, en el que R₁ es según se define anteriormente;

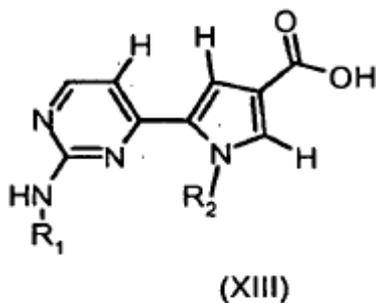
15 etapa A4) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (X):



en el que R₁ y R₂ son según se definen anteriormente, en condiciones ácidas o básicas;

20

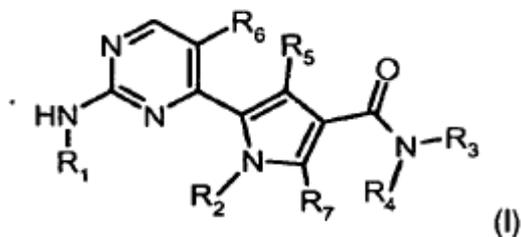
etapa A5) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (XIII) o una sal del mismo:



25 en el que R₁ y R₂ son según se definen anteriormente, con una amina de la fórmula (XIV):



en la que R_3 y R_4 son según se definen anteriormente, en presencia de los agentes de condensación adecuados; y opcionalmente la conversión del compuesto resultante de la fórmula (I):



5

en el que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son según se definen anteriormente y R_5 , R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno, en un compuesto de la fórmula (I) diferente; y si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

10 Otro proceso de acuerdo con la presente invención comprende:

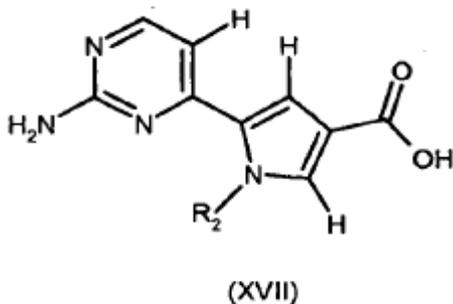
etapa B1) la reacción de un compuesto de la fórmula (X), según se define anteriormente, con una amina de la fórmula (XIV), según se define anteriormente, en presencia de una base fuerte,

15 y opcionalmente, la conversión del compuesto resultante de la fórmula (I), según se define anteriormente, en el que R_5 , R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno en un compuesto de la fórmula (I) diferente; y si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

20 Otro proceso de acuerdo con la presente invención comprende:

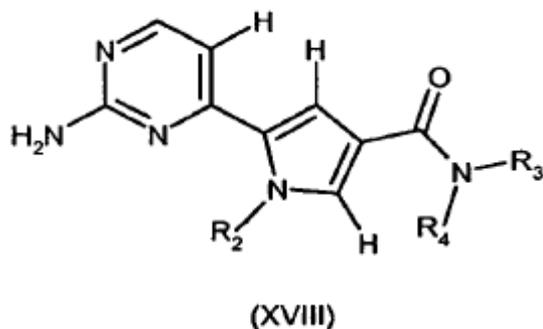
etapa C1) la reacción de un compuesto de la fórmula (VII), según se define anteriormente, en condiciones ácidas o básicas;

25 etapa C2) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (XVII) o una sal del mismo:



30 en el que R_2 es según se define anteriormente, con una amina de la fórmula (XIV), según se define anteriormente, en presencia de los agentes de condensación adecuados;

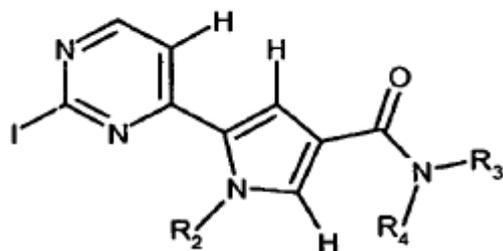
etapa C3) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (XVIII):



35

en el que R_2 , R_3 y R_4 son según se definen anteriormente, con nitrito de isoamilo y diyodometano o yoduro de cesio en presencia de yodo y CuI ;

etapa C4) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (XVI):



(XVI)

en el que R_2 , R_3 y R_4 son según se definen anteriormente, con una arilamina de la fórmula (IX), según se define anteriormente;

y opcionalmente, la conversión del compuesto resultante de la fórmula (I), según se define anteriormente, en el que R_5 , R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno en un compuesto de la fórmula (I) diferente; y si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

Otro proceso de acuerdo con la presente invención comprende:

etapa D1) la reacción de un compuesto de la fórmula (XVIII), según se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XII), según se define anteriormente,

y opcionalmente, la conversión del compuesto resultante de la fórmula (I), según se define anteriormente, en el que R_5 , R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno en un compuesto de la fórmula (I) diferente; y si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

Otro proceso de acuerdo con la presente invención comprende:

etapa F1) la reacción de un compuesto de la fórmula (VII), según se define anteriormente, con una amina de la fórmula (XIV), según se define anteriormente, en presencia de una base fuerte y después, la conversión del compuesto resultante de la fórmula (XVIII), según se define anteriormente, en un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, en el que R_5 , R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno o una sal farmacéutica del mismo, según se describe anteriormente en las etapas C3) y C4) o D1), y opcionalmente, la conversión del compuesto resultante de la fórmula (I), según se define anteriormente, en el que R_5 , R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno en un compuesto diferente de la fórmula (I); y si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

Un compuesto de la fórmula (VII), (X) o (XVIII) en el que R_2 es hidrógeno puede convertirse en los compuestos correspondientes con R_2 diferente de hidrógeno por reacción con un compuesto adecuado de la fórmula R_2-Y (V), según se define anteriormente (conversión a).

Según se afirma anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) preparados según se describe anteriormente pueden convertirse de manera opcional y conveniente en otros compuestos de la fórmula (I) operando de acuerdo con condiciones de síntesis bien conocidas, en que los siguientes son ejemplos de posibles conversiones:

conversiones b y c) conversión de un compuesto de la fórmula (I) en el que R_2 es hidrógeno y R_1 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son según se definen anteriormente en un compuesto de la fórmula (I) en el que R_2 es según se define anteriormente pero no hidrógeno por reacción con un compuesto de la fórmula (V), según se define anteriormente, o con un alcohol de la fórmula R_2-OH (XIX) en el que R_2 es según se define anteriormente pero no hidrógeno;

conversión d) conversión de un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es Br en un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es un grupo de la fórmula $-NR_8R_9$, en el que R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo que consta de: un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilamino, arilamino y

heterocicilamino, por tratamiento con una amina de la fórmula R_8R_9-NH (XV) en la que R_8 y R_9 son según se definen anteriormente;

5 conversión e) conversión de un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es un grupo nitro en un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es un grupo amino ($-NH_2$) por procedimientos de reducción convencionales;

10 conversión f) conversión de un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es un grupo amino ($-NH_2$) en un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es un grupo $-NHCOR_{10}$, en el que R_{10} se selecciona de un grupo que consta de: alquilo C_1-C_6 , alquilo polifluorado, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heterocicililo, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilamino, arilamino y hetero-cicilamino, por tratamiento con un ácido de la fórmula $R_{10}-COOH$ (XX) en el que R_{10} es según se define anteriormente, en presencia de los agentes de condensación adecuados;

15 conversión g) conversión de un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es *t*-butiloxicarbonilo en condiciones ácidas en un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es $-COOH$;

20 conversión h) conversión de un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es $COOH$ en un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'_4 , R''_4 o R'''_4 es un grupo $-CONR_8R_9$, en el que R_8 y R_9 son según se definen anteriormente, por tratamiento con una amina de la fórmula (XV), según se define anteriormente, en presencia de los agentes de condensación adecuados;

25 conversión i) conversión de un compuesto de la fórmula (I) en el que R_5 , R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno en un compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R_5 , R_6 y R_7 son átomos de halógeno por reacción con *N*-halogenosuccinimida;

30 conversión l) conversión de un compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R_5 , R_6 y R_7 son halógenos en un compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R_5 , R_6 y R_7 son grupos alquilo C_1-C_6 por tratamiento con un compuesto organometálico adecuado, por ejemplo, $AlMe_3$.

De acuerdo con la etapa (A1) del proceso, el compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar con carbonato de potasio en presencia de etanol, de manera que se obtiene un compuesto de la fórmula (IV). La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente.

35 Según se afirma anteriormente, cualquiera de los compuestos de la fórmula (VI), (X), (XVIII) o (I) en los que R_2 es hidrógeno puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado de la fórmula R_2-Y (V) en el que R_2 es según se define anteriormente pero no hidrógeno e Y es halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, para obtener los compuestos correspondientes en los que R_2 es según se define anteriormente pero no hidrógeno. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C.

45 De acuerdo con la etapa (A2) del proceso, la reacción del compuesto de la fórmula (IV) con dimetilformamidadi-*terc*-butilacetal, dimetilformamidadiisopropilacetal o dimetilformamidadietilacetal se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado como, por ejemplo, dimetilformamida, para obtener los compuestos de la fórmula (VI). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80 °C.

50 Opcionalmente, el compuesto de la fórmula (VI) en el que R_2 es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto adecuado de la fórmula R_2-Y (V) en el que R_2 es según se define anteriormente pero no hidrógeno e Y es halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C, para obtener el compuesto (VI) en el que R_2 es según se define anteriormente pero no hidrógeno.

55 De acuerdo con la etapa (A3) del proceso, el compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar con guanidina o sales de guanidina para obtener un compuesto de la fórmula (VII) a través de la formación de un anillo de pirimidina. Los compuestos de la fórmula (X) pueden obtenerse a partir de los correspondientes yododerivados de la fórmula (VIII), los cuales, a su vez, se preparan a partir de los compuestos de la fórmula (VII).

60 Opcionalmente, el compuesto de la fórmula (VII) en el que R_2 es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto adecuado de la fórmula R_2-Y (V) en el que R_2 es según se define anteriormente pero no hidrógeno e Y es halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C, para obtener el compuesto (VII) en el que R_2 es según se define anteriormente pero no hidrógeno.

La preparación de los yododerivados de la fórmula (VIII) puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, éter dietílico o dimetoxietano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente dos a aproximadamente 48 horas.

La conversión posterior del yododerivado de la fórmula (VIII) en compuestos de la fórmula (X) puede llevarse a cabo en presencia de una amina de la fórmula (IX) en un disolvente adecuado como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo y en presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 110 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente dos a aproximadamente 24 horas.

Opcionalmente, el compuesto de la fórmula (X) en el que R₂ es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto adecuado de la fórmula R₂-Y (V) en el que R₂ es según se define anteriormente pero no hidrógeno e Y es un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C, para obtener el compuesto (X) en el que R₂ es según se define anteriormente pero no hidrógeno.

De acuerdo con la etapa (A3) del proceso, el compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar con derivados de guanidina de la fórmula (XI) para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (X) a través de la formación de un anillo de pirimidina. Cualquiera de las reacciones anteriores se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales. Como ejemplo, las reacciones con guanidina o sales de la misma, tales como clorhidrato, carbonato o nitrato, o con el derivado de guanidina de la fórmula (XI), según se exponen en las etapas (3a) o (3b), se llevan a cabo en un disolvente adecuado como dimetilformamida a una temperatura entre 80 °C y la temperatura de reflujo y eventualmente en presencia de carbonato de potasio o *terc*-butilato de potasio.

De acuerdo con la etapa (A3c) del proceso, el compuesto de la fórmula (VII) se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (XII) de acuerdo con procedimientos convencionales. Como ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo y en presencia de un arilyodo *orto*-sustituido de la fórmula (XII), cantidades catalíticas de acetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) o 2-(diciohexilfosfino)-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (X-phos) y una base como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 110 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente dos horas a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa (A4) del proceso, los compuestos de la fórmula (X) pueden convertirse en derivados de ácido carboxílico de la fórmula (XIII) o en las sales correspondientes mediante condiciones de hidrólisis básicas o ácidas, ampliamente conocidas en la técnica.

De acuerdo con la etapa (A5) del proceso, los compuestos de la fórmula (XIII) pueden convertirse en derivados carboxámidos de la fórmula (I) en los que R₃ y R₄ son según se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo con una amina de la fórmula (XIV) en condiciones básicas, preferentemente con *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano y en presencia de un agente de condensación adecuado como *N,N'*-diciohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametilouronio (TBTU); también pueden requerirse cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o *N*-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 80 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente dos a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa (B1) del proceso, el compuesto de la fórmula (X) puede convertirse en derivados carboxámidos de la fórmula (I) en los que R₃ y R₄ son según se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo con una amina de la fórmula (XIV) en condiciones básicas, preferentemente con bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre 0 °C y 40 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas.

De acuerdo con la etapa (C1) del proceso, los compuestos de la fórmula (VII) pueden convertirse en derivados de ácido carboxílico de la fórmula (XVII) o en las sales correspondientes mediante condiciones de hidrólisis básicas o ácidas, ampliamente conocidas en la técnica.

De acuerdo con la etapa (C2) del proceso, los compuestos de la fórmula (XVII) pueden convertirse en derivados carboxámidos de la fórmula (XVIII) en los que R₃ y R₄ son según se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina de la fórmula (XIV) en condiciones básicas, preferentemente con *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano y en presencia de un agente de condensación adecuado como *N,N'*-diciohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametilisouronio (TBTU); también pueden requerirse cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o *N*-hidroxibenzotriazol.

5 Opcionalmente, el compuesto de la fórmula (XVIII) en el que R₂ es hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto adecuado de la fórmula R₂-Y (V) en el que R₂ es según se define anteriormente pero no hidrógeno e Y es halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C, para obtener el compuesto (XVIII) en el que R₂ es según se define anteriormente pero no hidrógeno.

10 De acuerdo con la etapa (C3) del proceso, los compuestos de la fórmula (XVIII) pueden convertirse en derivados de la fórmula (XVI) en los que R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son según se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como dimetoxietano, tetrahidrofurano o éter dietílico, en presencia de yoduro de cesio, yodo, yoduro de cobre y nitrito de isopentilo a una temperatura entre 50 y 80 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente dos a aproximadamente 24 horas.

15 De acuerdo con la etapa (C4) del proceso, el compuesto de la fórmula (XVI) se convierte en un compuesto de la fórmula (I) en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son según se definen anteriormente mediante su reacción con una amina de la fórmula R₁NH₂ (IX). La reacción se lleva a cabo en presencia de la amina (IX) en un disolvente adecuado como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo y en presencia de cantidades catalíticas de acetato de paladio, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (BINAP) y una base como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 110 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente dos a aproximadamente 24 horas.

25 De acuerdo con la etapa (D1) del proceso, el compuesto de la fórmula (XVIII), según se define anteriormente, se hace reaccionar con compuestos de la fórmula (XII), según se definen anteriormente, de acuerdo con procedimientos convencionales. Como ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado como dimetilformamida, dimetoxietano o acetonitrilo y en presencia de un arilyodo *orto*-sustituido de la fórmula (XII), según se define anteriormente, cantidades catalíticas de acetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (BINAP) o 2-(díciclohexilfosfina)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-phos) y una base como carbonato de potasio, fosfato de potasio o carbonato de cesio, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 110 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente dos horas a aproximadamente 24 horas.

30 De acuerdo con la etapa (F1) del proceso, un compuesto de la fórmula (VII), según se define anteriormente, puede convertirse en derivados carboxámidos de la fórmula (XVIII), según se definen anteriormente. La reacción se lleva a cabo con una amina de la fórmula (XIV), según se define anteriormente, en condiciones básicas, preferentemente con bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre 0 °C y 40 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas.

35 De acuerdo con la conversión (b) del proceso, un compuesto de la fórmula (I) en el que R₂ es hidrógeno puede convertirse en otro compuesto de la fórmula (I) en el que R₂ es según se define anteriormente excepto hidrógeno por reacción con un compuesto adecuado de la fórmula (V), según se define anteriormente, en presencia de una base como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una a aproximadamente 12 horas.

40 De acuerdo con la conversión (c) del proceso, los compuestos de la fórmula (I) en los que R₂ es hidrógeno pueden convertirse en otro compuesto de la fórmula (I) en el que R₂ es según se define anteriormente excepto hidrógeno por reacción con un alcohol de la fórmula (XIX), según se define anteriormente, en presencia de diazocarboxilato de *t*-butilo y trifenilfosfina o trifenilfosfina sobre un soporte de resina, en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una a aproximadamente 12 horas.

45 De acuerdo con la conversión (d) del proceso, los compuestos de la fórmula (Ia) en los que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es bromo pueden convertirse en otro compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es -NR₈R₉, según se define anteriormente, por tratamiento con una amina de la fórmula (XV), según se define anteriormente, en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o dioxano y en presencia de cantidades catalíticas de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 2-díciclohexilfosfina-2-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo y una base como LiN(TMS)₂, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo y durante un espacio de tiempo de una a aproximadamente 24 horas.

50 De acuerdo con la conversión (e) del proceso, los compuestos de la fórmula (Ia) en los que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es NO₂ pueden convertirse en otro compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es -NH₂, según se define anteriormente, de diversos modos de acuerdo con procedimientos convencionales para la reducción de un grupo nitro a amino. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo,

5 metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, ácido acético o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno, o ácido fórmico o formiato de amonio, y un catalizador de hidrogenación, o un metal como hierro o cinc en presencia de un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, o por tratamiento con cloruro de estaño (II), a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de reflujo y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una hora a aproximadamente 96 horas. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, con la mayor frecuencia paladio, que puede usarse como tal o sobre un soporte de carbono.

10 De acuerdo con la conversión (f) del proceso, los compuestos de la fórmula (Ia) en los que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es -NH₂ pueden convertirse en otro compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es -NHCOR₁₀, según se define anteriormente, por reacción con un ácido de la fórmula (XX), según se define anteriormente, en condiciones básicas, preferentemente con *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano y en presencia de un agente de condensación
15 adecuado como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilisouronio (TBTU); también pueden requerirse cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o *N*-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas.

20 De acuerdo con la conversión (g) del proceso, un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es *t*-butiloxicarbonilo puede convertirse en otro compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es -COOH por reacción en condiciones ácidas, por ejemplo, con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una hora a aproximadamente 12 horas.

30 De acuerdo con la conversión (h) del proceso, los compuestos de la fórmula (Ia) en los que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es -COOH, pueden convertirse en otro compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es un grupo de la fórmula -CONR₈R₉, según se define anteriormente, por reacción con una amina de la fórmula (XV), según se define anteriormente, en condiciones básicas, preferentemente con *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano y en presencia de un agente de condensación adecuado como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilisouronio (TBTU); también pueden requerirse cantidades catalíticas de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o *N*-hidroxibenzotriazol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas.

40 De acuerdo con la conversión (i) del proceso, los compuestos de la fórmula (I) en los que R₅, R₆ y R₇ son átomos de hidrógeno pueden convertirse en otro compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R₅, R₆ o R₇ son halógenos llevando a cabo la reacción en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o dimetilformamida, con *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida como fuente del halógeno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C y durante un espacio de tiempo de aproximadamente dos horas a aproximadamente 48 horas y, en caso necesario, separando la mezcla resultante por procedimientos conocidos.

45 De acuerdo con la conversión (l) del proceso, un compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R₅, R₆ o R₇ son átomos de halógeno puede convertirse en otro compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R₅, R₆ o R₇ son grupos alquilo C₁-C₆ por reacción con un compuesto organometálico adecuado. Por ejemplo, para la introducción de un grupo metilo, la reacción puede llevarse a cabo con trimetilaluminio en presencia de trifenilfosfina en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 60 °C
50 y durante un espacio de tiempo de aproximadamente una a aproximadamente 12 horas.

De todo lo anterior, para un experto en la materia es evidente que se pretende que cualquier compuesto de la fórmula (I) que contenga un grupo funcional que pueda derivatizarse posteriormente a otro grupo funcional trabajando de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica, lo que por tanto conducirá a otros compuestos de la fórmula (I), esté comprendido dentro del alcance de la presente invención.

60 De acuerdo con cualquier variante del proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), los materiales de partida y cualquier otro reactivo son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos conocidos. Como ejemplo, los compuestos de las fórmulas (II), (V), (IX), (XI), (XII), (XIV), (XV), (XIX) y (XX) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según se describe en los ejemplos siguientes.

65 De todo lo anterior, para el experto en la materia es evidente que, al preparar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las variantes del proceso mencionadas, los grupos funcionales opcionales en los materiales de partida o en los intermedios de los mismos que pueden dar lugar a reacciones secundarias indeseadas deben protegerse adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Igualmente, la conversión

posterior de estos en los compuestos libres desprotegidos puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Como se apreciará fácilmente, si los compuestos de la fórmula (I) preparados de acuerdo con el proceso descrito anteriormente se obtienen como mezcla de isómeros, su separación mediante técnicas convencionales en los isómeros individuales de la fórmula (I) está dentro del alcance de la presente invención.

Las técnicas convencionales para la resolución de racematos incluyen, por ejemplo, la cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras derivadas o HPLC quiral preparativa.

Además, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden prepararse también de acuerdo con procedimientos de química combinatoria, ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo, llevando a cabo las reacciones mencionadas anteriormente entre varios intermedios de manera paralela y/o en serie y trabajando en condiciones de síntesis en fase sólida (SPS).

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de la fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína-cinasas y, por lo tanto, son útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación desregulada de células tumorales.

Terapéuticamente, pueden usarse en el tratamiento de diversos tumores como los definidos anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares como hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postoperatorias.

La actividad inhibidora de los putativos inhibidores de MPS1 y la potencia de los compuestos seleccionados se determinaron mediante los ensayos descritos a continuación.

Las abreviaturas usadas en este documento tienen el significado siguiente:

Ci	curio
DMSO	dimetilsulfóxido
kDa	kilodalton
μCi	microcurio
μg	microgramo
μl	microlitro
μM	micromolar
Et	etilo

Clonación, expresión y purificación de la proteína MPS1 recombinante de longitud completa.

El gen MPS1 de longitud completa (correspondiente a los restos 2-857 de la secuencia de longitud completa, véase el número de acceso P33981 de Swiss-Prot) se amplificó por PCR a partir del gen MPS1 humano de longitud completa a disposición de los autores como el clon pGEX4t_MPS1. La amplificación se llevó a cabo con el oligonucleótido directo:

**5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCGAATCCGAGGATTTAAG
TGGCAGAG3' [SEQ ID NO: 1] ε**

y el oligonucleótido inverso:

**5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTTATTTTTTCCCCTTTTTTTTCAAAGTCTTGGAGGATGAAG
3' [SEQ ID NO: 2].**

Ambos oligonucleótidos se describen en el documento WO 2009/156315, publicado el 30 de diciembre de 2009.

Para facilitar la clonación, los oligonucleótidos incluían sitios *attB* para obtener un producto de PCR flanqueado por *attB*, adecuado para clonación mediante la tecnología Gateway® (Invitrogen). Además, para facilitar la purificación, el cebador directo incluía un sitio de escisión por proteasas. El producto de PCR resultante se clonó en el plásmido pDONR201 y después se transfirió al vector de expresión de baculovirus pVL1393GST (Invitrogen) modificado por Gateway®. La clonación se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos descritos en el manual de Gateway®.

Se generaron baculovirus por cotransfección de células de insecto Sf9 con el vector de expresión y el ADN vírico mediante el kit de transfección BaculoGold® (Pharmingen). Después de cinco días se recogió el sobrenadante vírico

5 que se sometió a tres tandas de amplificación para aumentar el título vírico. La proteína recombinante se produjo mediante la infección de células de insecto High5. Las células se recogieron después de 72 horas de infección a 21 °C, se sedimentaron y se congelaron a -80 °C. Para la purificación de la proteína recombinante, el sedimento se descongeló, se suspendió en tampón de lisis (PBS, NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,1 %, DTT 20 mM, proteasa e inhibidores de fosfatasa) y se lisó en un homogeneizador Gaulin. El lisado se clarificó por centrifugación y se cargó en una columna de afinidad de GST. Después de un lavado abundante, la proteína recombinante se escindió con una proteasa específica y se eluyó por incubación.

10 Para obtener una enzima totalmente activada, la proteína se sometió después a una autofosforilación en presencia de ATP 1mM a 25 °C durante dos horas en tampón de cinasa (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM e inhibidores de fosfatasa); el ATP se eliminó después con una columna de desalado.

Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad de la cinasa MPS1

15 La actividad inhibidora de los putativos inhibidores de cinasa y la potencia de los compuestos seleccionados se determinaron mediante un ensayo de transfosforilación.

20 Los sustratos peptídicos o proteínicos específicos se transfosforilan mediante sus cinasas específicas de serina-treonina o de tirosina en presencia de ATP, detectable como ³³P-γ-ATP, y en presencia de sus propios tampones y cofactores óptimos.

25 Al final de la reacción de fosforilación, más del 98 % del ATP sin marcar y el ATP radiactivo quedan capturados por un exceso de la resina de intercambio iónico Dowex; la resina se sedimenta entonces en el fondo de la placa de reacción por gravedad. A continuación, el sobrenadante se retira, se transfiere a una placa de recuento y se evalúa por recuento β.

Reactivos/condiciones de ensayo

30 i. Preparación de la resina Dowex

Se pesan 500 g de la resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX 1x8 de malla 200-400 preparada a medida, 2,5 kg) y se diluyen hasta 2 l en formiato de sodio 150 mM, pH 3,00.

35 La resina se deja asentar (algunas horas) y después se desecha el sobrenadante.

Después de tres lavados como anteriormente durante algunos días, la resina se deja asentar y se le añaden dos volúmenes (con respecto al volumen de la resina) del tampón de formiato de sodio 150 mM.

40 A continuación se mide el pH que deberá ser aproximadamente de 3,00.

La resina lavada es estable durante más de una semana; la reserva de resina se mantiene a 4 °C antes de su uso.

ii. Tampón de cinasa (TC)

45 El tampón para MPS1 estaba compuesto de HEPES 50 mM, pH 7,5, con MgCl₂ 2,5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, NaVO₃ 3 μM, β-glicerofosfato 2 mM y 0,2 mg/ml de BSA.

iii. Condiciones de ensayo

50 El ensayo se llevó a cabo a una concentración final de MPS1 de 5 nM, en presencia de ATP 15 μM y ³³P-γ-ATP 1,5 nM; el sustrato fue P38-βtide, usado a una concentración de 200 μM.

Ensayo robotizado con la resina Dowex

55 La mezcla de prueba compuso de:

- 1) 3x mezcla enzimática (en tampón de cinasa 3x), 5 μl/pocillo
- 2) 3x mezcla de sustrato y ATP (en ddH₂O), junto con ³³P-γ-ATP, 5 μl/pocillo
- 3) 3x compuestos de ensayo (diluidos en ddH₂O, DMSO al 3 %), 5 μl/pocillo

60 Véase a continuación la dilución de los compuestos y el esquema del ensayo.

La dilución de los compuestos y el esquema del ensayo se definen a continuación:

65 i. Dilución de los compuestos

ES 2 552 282 T3

Los compuestos de prueba se reciben como disolución 1 mM en DMSO al 100 %, distribuidos en placas de 96 o 384 pocillos:

5 a) Para los estudios de inhibición porcentual (HTS), las placas con las diluciones individuales 1 mM se diluyen a una concentración 3x (30 μ M) en ddH₂O (DMSO al 3 % = concentración final) con una plataforma de pipeteo automatizado Beckman NX. El mismo instrumento se usa para la distribución de las placas madre diluidas en las placas de prueba.

10 b) Para la determinación de la CI₅₀ (plataforma KSS), se transfieren 100 μ l de cada compuesto en una concentración de 1 mM en DMSO al 100 % de la placa original a la primera columna de otra placa de 96 pocillos (A1 a G1); el pocillo H1 se deja vacío para el inhibidor estándar interno, normalmente estaurosporina.

15 Se usa una estación automatizada para diluciones seriadas (Biomek FX, Beckman) para producir diluciones 1:3 en DMSO al 100 % de la línea A1 a la A10 y para los siete compuestos de la columna. Además, se preparan 4-5 copias de placas hijas por reformato de 5 μ l de este primer conjunto de placas de dilución en DMSO al 100 % en placas de 384 pocillos profundos: una copia de las placas hijas con las diluciones seriadas de los compuestos de prueba sedescongelará el día de los experimentos, se reconstituirá a una concentración 3x con agua y se usará para los ensayos de determinación de la CI₅₀. En un experimento estándar, la máxima concentración (3x) de todos los compuestos es de 30 μ M, mientras que la mínima es de 1,5 nM.

20 Cada placa de 384 pocillos contendrá pocillos de referencia (actividad enzimática total frente a ausencia de actividad enzimática) para la evaluación de Z' y de la señal frente al fondo.

25 ii. Esquema del ensayo

Se preparan placas de 384 pocillos con fondo en V (placas de prueba) con 5 μ l de la dilución del compuesto (3x) y después se colocan en una estación robotizada Plate Track 12 (Perkin Elmer, el robot tiene un cabezal de pipeteo de 384 puntas para iniciar el ensayo, además de un cabezal de 96 puntas para distribuir la resina) junto con un depósito para la mezcla enzimática (3x) y otro para la mezcla de ATP (3x).

30 Al comienzo del análisis, el robot aspira 5 μ l de la mezcla de ATP, produce un espacio de aire dentro de las puntas (2 μ l) y aspira 2 μ l de la mezcla de MPS1. La distribución subsiguiente en las placas permite el inicio de la reacción de la cinasa tras tres ciclos de mezclado realizados por el mismo robot.

35 En este momento, se restablece la concentración correcta de todos los reactivos.

El robot incuba las placas durante 60 min a temperatura ambiente y después detiene la reacción por pipeteo de 70 μ l de suspensión de la resina Dowex en la mezcla de reacción. Inmediatamente después de la adición de la resina, se realizan tres ciclos de mezclado.

40 La suspensión de la resina es muy densa; para evitar la obstrucción de las puntas, para su distribución se usan puntas de boca ancha.

45 Otro ciclo de mezclado se lleva a cabo después de haber detenido la reacción en todas las placas, esta vez con puntas normales; las placas se dejan reposar entonces durante aproximadamente una hora para maximizar la captura de ATP. En este momento, se transfieren 20 μ l del sobrenadante a placas ópticas de 384 pocillos (PerkinElmer) con 70 μ l de Microscint 40 (PerkinElmer); después de 5 min de agitación orbital, las placas se evalúan en un contador de radiactividad Top Count de PerkinElmer.

50 iii. Análisis de datos

Los datos se analizan mediante una versión adaptada internamente del paquete de software "Assay Explorer" que proporciona el porcentaje de inhibición en los ensayos primarios o ajustes sigmoidales de las curvas de diluciones decimales para la determinación de la CI₅₀ en los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de aciertos.

55 Los ensayos bioquímicos para inhibidores de otra actividad de cinasa pueden realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos.

60 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

Se sembraron células humanas de cáncer de ovario A2780 y células humanas de cáncer de mama MCF7 en placas de 384 pocillos (1.250 células/pocillo) en medio completo (RPMI 1640 o EMEM con suero bovino fetal al 10 %) y, 24 horas después de la siembra, se trataron con los compuestos disueltos en DMSO al 0,1 %. Las células se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 % y, a las 72 horas, las placas se procesaron mediante el ensayo CellTiter-Glo (Promega), siguiendo las instrucciones del fabricante.

CellTiter-Glo es un procedimiento homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, como indicador de las células metabólicamente activas. El ATP se cuantifica mediante un sistema basado en luciferasa y D-luciferina que resulta en la generación de luz. La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

5 Brevemente, se añaden a cada pocillo 25 µl de la disolución de reactivos y, después de 5 min de agitación, las microplacas se evalúan mediante un luminómetro Envision (PerkinElmer). La señal luminiscente es proporcional al número de células presentes en el cultivo.

10 La actividad inhibitora se evaluó por comparación de los datos de tratamiento frente a los controles con el programa Assay Explorer (MDL). La CI₅₀ se calculó mediante la curva de interpolación sigmoideal.

15 Teniendo en cuenta los ensayos de inhibición anteriores, los compuestos de la fórmula (I) de la invención resultaron tener una buena actividad inhibitora de MPS1, típicamente con una CI₅₀ en el intervalo entre 0,001 y 1 µM y una buena actividad inhibitora de A2780, típicamente con una CI₅₀ en el intervalo entre 0,010 y 1 µM.

20 La tabla A siguiente expone los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención de la fórmula (I), probados con la enzima MPS1 en el ensayo *in vitro* específico de cinasas descrito anteriormente (CI₅₀ µM).

Tabla A

Número del compuesto	CI ₅₀ MPS1 (µM)
14	0,041
21	0,022
31	0,067
32	0,110
37	0,084

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con otros tratamientos conocidos contra el cáncer, como regímenes de radioterapia o quimioterapia, en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes inmunitarios, agentes de tipo interferón, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina-cinasas, agentes contra receptores de factores de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes antiangiogénesis (por ejemplo, inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales *ras-raf*, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de CDK, inhibidores de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

30 Si se formulan como dosis fija, tales productos combinados emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo en el intervalo de dosificación aprobado.

35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes conocidos contra el cáncer cuando una formulación combinada es inapropiada.

40 Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención adecuados para su administración a un mamífero, por ejemplo, a humanos, pueden administrarse por las vías de administración habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, el estado del paciente y la vía de administración.

45 Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración por vía oral de un compuesto de la fórmula (I) puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de una a cinco veces al día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en diversas formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o de película, disoluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular o a través de inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intrarraquídea.

50 La presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

55 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan normalmente por procedimientos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicoles; aglutinantes, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos

o glicolato de almidón y sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias farmacológicamente inactivas y no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por procedimientos de mezclado, granulación, compresión, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

5

Las dispersiones líquidas para administración por vía oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener como vehículo sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

10

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las disoluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener agua estéril como vehículo o, preferentemente, pueden estar en forma de disoluciones salinas isotónicas acuosas estériles o pueden contener propilenglicol como vehículo.

15

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietileno y sorbitano o lecitina.

20

A continuación se presentan los siguientes ejemplos con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin que ello suponga ninguna limitación de la misma.

25

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos se describe la preparación sintética de algunos compuestos de la fórmula (I) de la invención. Los compuestos de la presente invención, preparados de acuerdo con los ejemplos siguientes, también se caracterizaron por RMN ¹H o por datos analíticos de HPLC/MS; los datos de HPLC/MS se obtuvieron siguiendo uno cualquiera de los procedimientos 1, 2, 3 y 4.

30

Procedimiento analítico de HPLC/MS 1

El equipo de HPLC estuvo compuesto de un sistema de UPLC Acquity™ de Waters equipado con un detector PDA 2996 de Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron proporcionados por los programas de software Empower y MassLynx 4.0.

35

El análisis HPLC se llevó a cabo a 45 °C con una tasa de flujo de 0,8 ml/min con una columna BEH C18 de 1,7 μm (2,1 x 50 mm) para el sistema de UPLC Acquity de Waters. La fase móvil A fue un tampón de ácido fórmico al 0,1 %, pH 3,3, con acetonitrilo (98:2) y la fase móvil B fue H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue del 5 al 95% de B en 2 min y después se mantuvo en el 95 % de B durante 0,1 min. El volumen de inyección fue de 2 μl. El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, la tensión capilar se fijó en 3,5 kV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de la fuente fue de 120 °C; la tensión del cono fue de 14 V (ES⁺) y 2,8 kV (ES⁻); se fijó un intervalo de masas con barrido completo de 100 a 800 uma.

45

Procedimiento analítico de HPLC/MS 2

El equipo de HPLC estuvo compuesto de un sistema 2795 Alliance HT de Waters equipado con un detector PDA 2996 de Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron proporcionados por los programas de software Empower y MassLynx 4.0.

50

El análisis HPLC se llevó a cabo a 30 °C con una tasa de flujo de 1,0 ml/min con una columna C18 de 3 μm (4,6 x 50 mm) de Phenomenex. La fase móvil A fue un tampón de acetato de amonio 5 mM, pH 5,2, con acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B fue H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue del 10 al 90 % de B en 8 min y después aumentó al 100 % de B en 1,0 min. El volumen de inyección fue de 10 μl. El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, la tensión capilar se fijó en 3,5 kV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de la fuente fue de 120 °C; la tensión del cono fue de 14 V (ES⁺) y 2,8 kV (ES⁻); se fijó un intervalo de masas con barrido completo de 100 a 800 uma.

60

Procedimiento analítico de HPLC/MS 3

El equipo de HPLC estuvo compuesto de un sistema de UPLC Acquity™ de Waters equipado con un detector PDA 2996 de Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ equipado con una fuente

65

de iones de electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron proporcionados por los programas de software Empower y MassLynx 4.0.

5 El análisis HPLC se llevó a cabo a 45 °C con una tasa de flujo de 0,8 ml/min con una columna BEH C18 de 1,7 µm (2,1 x 50 mm) para el sistema de UPLC Acquity de Waters. La fase móvil A fue un tampón de hidróxido de amonio al 0,05 %, pH 10, con acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B fue H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue del 5 al 95 % de B en 2 min y después se mantuvo en el 95 % de B durante 0,1 min. El volumen de inyección fue de 2 µl. El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, la tensión capilar se fijó en 3,5 kV (ES⁺) y 28 V (ES⁻); la temperatura de la fuente fue de 120 °C; la tensión del cono fue de 14 V (ES⁺) y 2,8 kV (ES⁻); se fijó un
10 intervalo de masas con barrido completo de 100 a 800 uma.

Procedimiento analítico de HPLC/MS 4

15 El equipo de HPLC estuvo compuesto de un sistema de HPLC 2790 de Waters equipado con un detector PDA 996 de Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron proporcionados por los programas de software Empower y MassLynx 4.0.

20 El análisis HPLC se llevó a cabo a 25 °C con una tasa de flujo de 1 ml/min con una columna RP18 X Terra (3,0 x 20 mm) de Waters. La fase móvil A fue un tampón de hidróxido de amonio al 0,05 %, pH 10, con acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B fue H₂O/acetonitrilo (5:95); el gradiente fue del 10 al 90 % de B en 4 min y después se mantuvo en el 90 % de B durante 1 min. El volumen de inyección fue de 10 µl. El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, la tensión capilar se fijó en 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue de 120 °C; la tensión del cono fue de 10 V; se fijó un intervalo de masas con barrido completo de 100 a 800 uma.
25

Varios compuestos de la invención de la fórmula (I), preparados de acuerdo con los ejemplos siguientes, se purificaron por HPLC preparativa.

Las condiciones operativas se definen a continuación:

30

Procedimiento preparativo de HPLC/MS 1

35 El equipo de HPLC estuvo compuesto de un sistema de HPLC 2790 de Waters equipado con un detector PDA 996 de Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron proporcionados por los programas de software Empower y MassLynx 4.0.

40 El análisis HPLC se llevó a cabo a 25 °C con una tasa de flujo de 20 ml/min con una columna RP18 X Terra de 10 µm (19 x 250 mm) de Waters. La fase móvil A fue un tampón de hidróxido de amonio al 0,05 %, pH 10, con acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B fue acetonitrilo; el gradiente fue del 10 al 90 % de B en 15 min y después se mantuvo en el 90 % de B durante 3 min. El volumen de inyección fue de 10 µl.

45 El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, la tensión capilar se fijó en 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue de 120 °C; la tensión del cono fue de 10 V; se fijó un intervalo de masas con barrido completo de 100 a 800 uma.

Procedimiento preparativo de HPLC/MS 2

50 El equipo de HPLC estuvo compuesto de un sistema de HPLC 2790 de Waters equipado con un detector PDA 996 de Waters y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass modelo ZQ equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesamiento de datos fueron proporcionados por los programas de software Empower y MassLynx 4.0.

55 El análisis HPLC se llevó a cabo a 25 °C con una tasa de flujo de 20 ml/min con una columna RP18 X Terra de 10 µm (19 x 250 mm) de Waters. La fase móvil A fue ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua/acetonitrilo (95:5) y la fase móvil B fue acetonitrilo; el gradiente fue del 10 al 90 % de B en 15 min y después se mantuvo en el 90 % de B durante 3 min. El volumen de inyección fue de 10 µl.

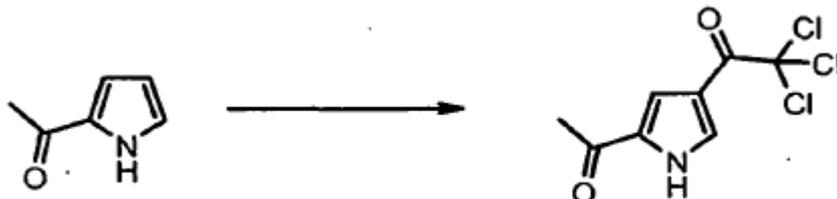
60 El espectrómetro de masas se operó en modo iónico positivo y negativo, la tensión capilar se fijó en 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue de 120 °C; la tensión del cono fue de 10 V; se fijó un intervalo de masas con barrido completo de 100 a 800 uma.

MS: masa exacta

Los datos de masa exacta con ESI(+) se obtuvieron en un aparato Q-ToF Ultima de Waters conectado directamente con una sistema micro HPLC 1100 de Agilent, según se ha descrito previamente (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun. Mass Spectrom. 2004, 18: 511-517).

5 Preparación A:

1-(5-acetil-1H-pirrol-3-il)-2,2,2-tricloroetana



10

A una disolución de 1-(1H-pirrol-2-il)etana (0,980 g, 8,98 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió tricloruro de aluminio anhidro (3,05 g, 22,9 mmol) y la suspensión se agitó vigorosamente durante 15 min. Se añadió lentamente cloruro de tricloroacetilo (1,53 ml, 13,74 mmol) en 7 ml de diclorometano y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en una disolución helada de 75 ml de HCl 2 N y se agitó vigorosamente durante 2 h. La fase orgánica se separó y después se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml) y agua (80 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío para dar 1,061 g (46 %) del compuesto del título como un sólido marrón pálido.

15

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,80 (s, 3 H) 7,57 (dd, *J* = 2,44 Hz y *J* = 1,58 Hz, 1 H) 7,95 (dd, *J* = 3,54 Hz y *J* = 1,58 Hz, 1 H) 12,90 (sa, 1 H)

Preparación B:

éster etílico del ácido 5-acetil-1H-pirrol-3-carboxílico

25



30

A una disolución de 1-(5-acetil-1H-pirrol-3-il)-2,2,2-tricloroetana (0,980 g, 3,85 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,224 g, 1,62 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita lavando con etanol (50 ml). El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar 0,567 g (81 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

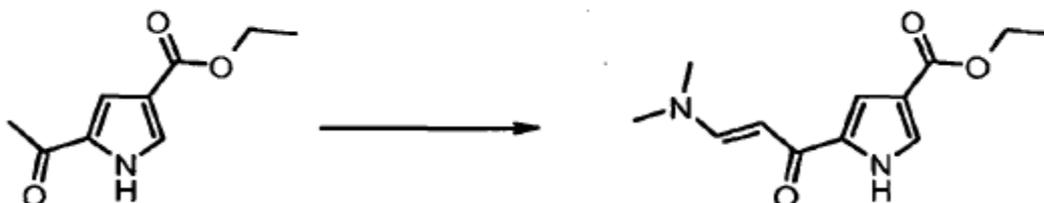
35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,27 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H) 2,39 (s, 3 H) 4,21 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H) 7,31 (dd, *J* = 2,56 Hz y *J* = 1,58 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 3,29 Hz y *J* = 1,58 Hz, 1 H) 12,35 (sa, 1 H)

Preparación C:

éster etílico del ácido 5-((*E*)-3-dimetilaminoacrilil)-1H-pirrol-3-carboxílico

40



5 A una disolución de éster etílico del ácido 5-acetil-1H-pirrol-3-carboxílico (0,560 g, 3,1 mmol) en 5 ml de dimetilformamida se le añadió *N,N*-dimetilformamida-diisopropilacetato (1,9 ml, 9,3 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 6 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente se le añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ al 2 % (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío para dar 0,531 g (72 %) del compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,26 (t, *J* = 7,09 Hz, 3H) 2,89 (sa, 3 H) 3,10 (sa, 3 H) 4,19 (c, *J* = 7,09 Hz, 2H) 5,70 (d, *J* = 12,31 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J* = 2,44 Hz y *J* = 1,58 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 3,17 Hz y *J* = 1,58 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J* = 12,31 Hz, 1 H) 11,96 (sa, 1 H)

Preparación D:

15 éster etílico del ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

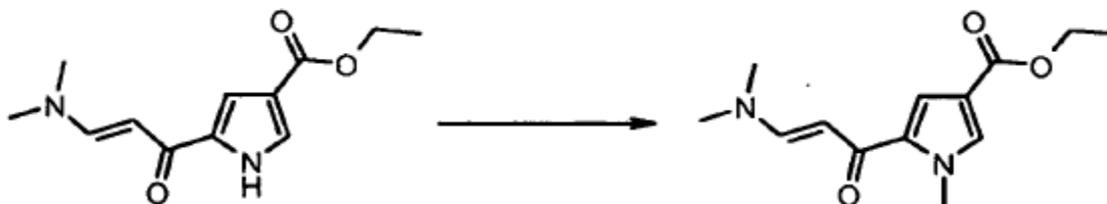


20 A una suspensión de éster etílico del ácido 5-((*E*)-3-dimetilaminoacrilóil)-1H-pirrol-3-carboxílico (0,25 g, 1,06 mmol) en 4 ml de etanol se le añadieron clorhidrato de guanidina (0,121 g, 1,27 mmol) y etilato de sodio (0,086 g, 1,27 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. Después, a la mezcla se le añadió otra cantidad de etilato de sodio (0,086 g, 1,27 mmol) y el calentamiento a 115 °C se prolongó durante otras 24 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2 ml). El sólido se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de agua y se secó en un horno de vacío a 40 °C, lo que permitió obtener 0,197 g (80 %) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,27 (t, *J* = 7,09 Hz, 3H) 4,20 (c, *J* = 7,09 Hz, 2H) 6,39 (sa, 2 H) 6,96 (d, *J* = 5,24 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J* = 2,44 Hz y *J* = 1,59 Hz, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 8,19 (d, *J* = 5,24 Hz, 1 H) 12,00 (sa, 1 H)

Preparación E:

30 éster etílico del ácido 5-((*E*)-3-dimetilaminoacrilóil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

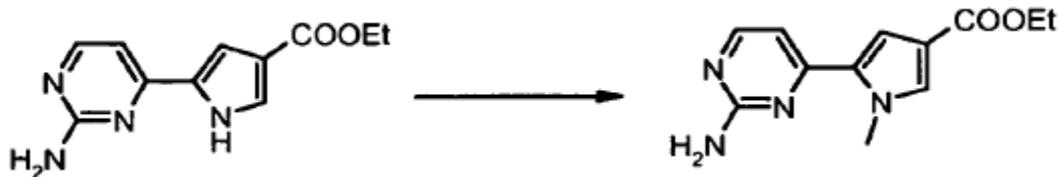


35 A una disolución de éster etílico del ácido 5-((*E*)-3-dimetilaminoacrilóil)-1H-pirrol-3-carboxílico (3,50 g, 14,81 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadieron carbonato de cesio (9,65 g, 29,63 mmol) y yoduro de metilo (1,0 ml, 16,29 mmol). La reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 1 h, el tetrahidrofurano se eliminó al vacío y después se añadió acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml). La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 95/5) dio 3,15 g (85 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS calculada: 251,1390; MS obtenida: 251,1386

45 Preparación F:

éster etílico del ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 A una disolución de éster etílico del ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (5,1 g, 21,96 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) y dimetilsulfóxido (15 ml), enfriada en un baño de agua y hielo, se le añadieron NaH (0,96 g, 24,15 mmol) y yoduro de metilo (1,5 ml, 24,15 mmol). La reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 12 h, el tetrahidrofurano se eliminó al vacío y después se añadió diclorometano (200 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml). La fracción acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml), Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 95/5) dio 4,45 g (82 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,23-1,29 (m, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,19 (c, *J* = 7,11 Hz, 1 H) 6,55 (s, 2 H) 6,91 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J* = 5,24 Hz, 1 H); MS (ESI): 247 [M+H]⁺.

15 De acuerdo con el mismo procedimiento, pero con el empleo del material de partida adecuado, se preparó el compuesto intermedio siguiente:

20 éster etílico del ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,28 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 4,22 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,72 (dt, *J* = 47,80, 4,57 Hz, 2 H) 4,91 (dt, *J* = 27,47, 4,56 Hz, 2 H) 6,58 (s, 2 H) 6,97 (d, *J* = 5,24 Hz, 1 H) 7,23 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 5,24 Hz, 1 H); MS (ESI): 279 [M+H]⁺.

25 Preparación G:

éster etílico del ácido 5-(2-yodopirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



30 A una suspensión bien agitada de éster etílico del ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (4,55 g, 0,018 mol) en dimetoxietano (200 ml) en atmósfera de N₂ se le añadieron sucesivamente yoduro de cesio (7,04 g, 0,0270 mol), yodo resublimado (3,42 g, 0,0135 mol), yoduro de cobre (1,54 g, 0,0081 mol) y nitrito de isopentilo (5,41 ml, 0,04 mol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 65-70 °C durante 6 h. Después de su enfriamiento en un baño de agua y hielo, el sólido se separó por filtración. El filtrado se diluyó con diclorometano (500 ml), se lavó con hidróxido de amonio al 30 % (150 ml), tiosulfato de sodio (300 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 95/5) dio 1,6 g (25 %) del compuesto del título como un sólido.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,27 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 4,21 (c, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 7,44 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 5,57 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 5,57 Hz, 1 H); MS (ESI): 358 [M+H]⁺.

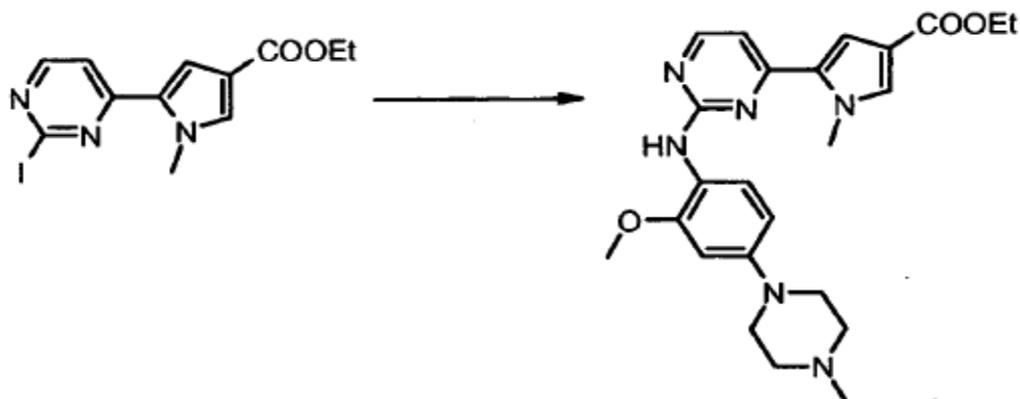
40 De acuerdo con el mismo procedimiento, pero con el empleo del material de partida adecuado, se preparó el compuesto siguiente:

45 éster etílico del ácido 5-(2-yodopirimidin-4-il)-1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,29 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 4,24 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,67 - 4,81 (m, 2 H) 4,81 - 4,86 (m, 2 H) 7,54 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H); MS (ESI): 390 [M+H]⁺.

Preparación H:

éster etílico del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carbo-xílico



5 En un matraz de fondo redondo sometido a un flujo de argón se cargaron acetato de paladio [Pd(OAc)₂] (60 mg, 0,271 mmol), (±)-BINAP (169 mg, 0,271 mmol) y dimetilformamida (15 ml). En el matraz se hizo el vacío y se volvió a rellenar con argón. La mezcla se agitó en atmósfera de argón durante 30 min y se añadió a una mezcla de 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina (600 mg, 2,712 mmol), éster etílico del ácido 5-(2-yodopirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (484 mg, 1,356 mmol) y carbonato de potasio (1,87 g, 13,56 mmol) en dimetilformamida (15 ml).
10 La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h en atmósfera de argón. Después de su enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. El disolvente se concentró, el sólido crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95/5) para dar 160 mg (26 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

15 MS calculada: 437,2296; MS obtenida: 437,2295

De acuerdo con el mismo procedimiento, pero con el empleo del material de partida adecuado, se prepararon los compuestos siguientes:

20 éster etílico del ácido 5-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico

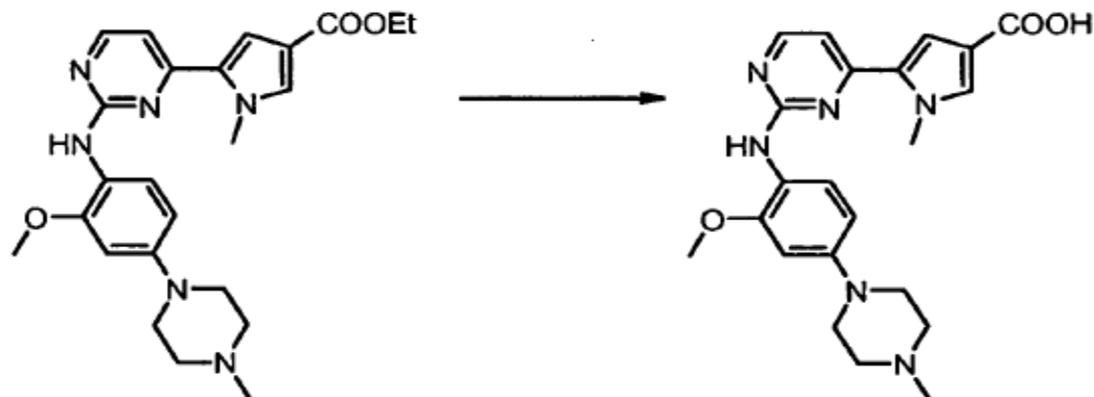
MS calculada: 491,2013; MS obtenida: 491,2001

25 éster etílico del ácido 5-{2-[4-*tert*-butoxicarbonil-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 437,2184; MS obtenida: 437,2178

Preparación I:

30 ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-etil-1H-pirrol-3-carboxílico



35 El éster etílico del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (160 mg, 0,355 mmol) se suspendió en etanol (13 ml) y se trató con una disolución de hidróxido de potasio 1,5 M en etanol (2,4 ml, 10 eq.) a temperatura de reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se

disolvió en agua. Después de un tratamiento con ácido acético, el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 100 %) como un sólido blanco.

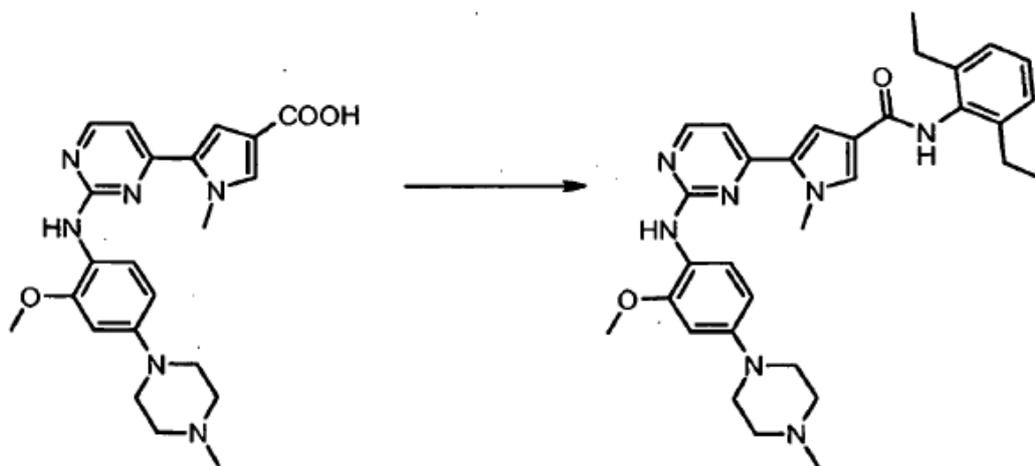
De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se preparó el compuesto siguiente:

ácido 5-(2-aminopirimidin-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 219,0877; MS obtenida: 219,0871

Ejemplo 1:

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



Una suspensión del ácido 5-[2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il]-1-etil-1H-pirrol-3-carboxílico (75 mg, 0,178 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató con *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,3 ml, 1,775 mmol) y TBTU (91 mg, 0,284 mmol). La mezcla se trató después con 2,6-dietilanilina (0,3 ml, 1,775 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h en atmósfera de argón. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95/5) dio 23 mg (23 %) del compuesto del título.

MS calculada: 554,3228; MS obtenida: 554,3234

De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 350,1976; MS obtenida: 350,1982

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metoxifenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 534,1499; MS obtenida: 534,1517

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(2-metoxifenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 456,2394; MS obtenida: 456,2409

fenilamida del ácido 1-metil-5-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 594,2435; MS obtenida: 594,2434

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 518,1550; MS obtenida: 518,1548

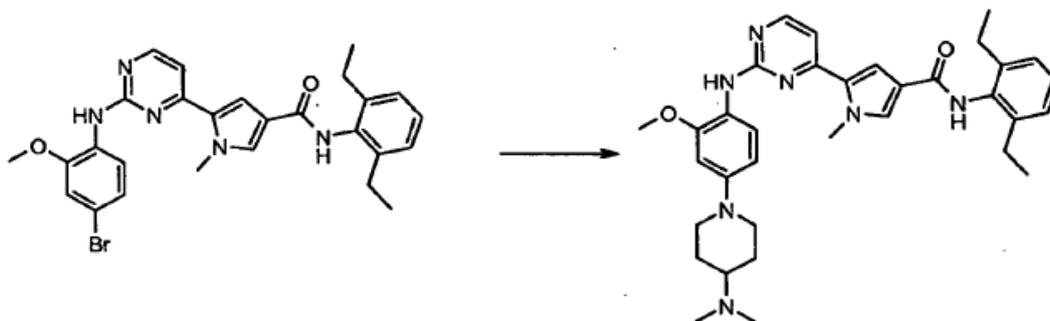
(2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-(2-*o*-tolilaminopirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

5

MS calculada: 440,2445; MS obtenida: 440,2441

Ejemplo 2:

10 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-metoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



15 En un matraz de fondo redondo sometido a un flujo de argón se cargaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,6 mg, 0,003 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (2,4 mg, 0,006 mmol), (2,6-dietilfenilamida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metoxifenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (150 mg, 0,281 mmol) en THF (5 ml). En el matraz se hizo el vacío y se volvió a rellenar con argón. Se añadieron una disolución de LiN(TMS)₂ (1 M en THF, 1,7 ml) y dimetilpiperidin-4-ilamina (108 mg, 0,842 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El sólido crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 96/4) para dar 124 mg (rendimiento del 76 %) del compuesto del título.

20

MS calculada: 582,3551; MS obtenida: 582,3552

25

De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

30 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 568,3395; MS obtenida: 568,3395

35 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-{4-[(2-dimetilamino-etil)metilamino]-2-metoxifenilamino}pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 556,3395; MS obtenida: 556,3395

40 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-{4-[(3-dimetilamino-propil)metilamino]-2-metoxifenilamino}pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calc: 570,3551; MS found: 570,3546

45 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-{4-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il]-2-metoxifenilamino}pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 584,3344; MS obtenida: 584,3347

50 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 538,3289; MS obtenida: 538,3279

55 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 566,3602; MS obtenida: 566,3593

5 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-pirro-lidin-1-il)piperidin-1-il]fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 608,3708; MS obtenida: 608,3721

10 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(1-metil- piperidin-4-ilamino)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

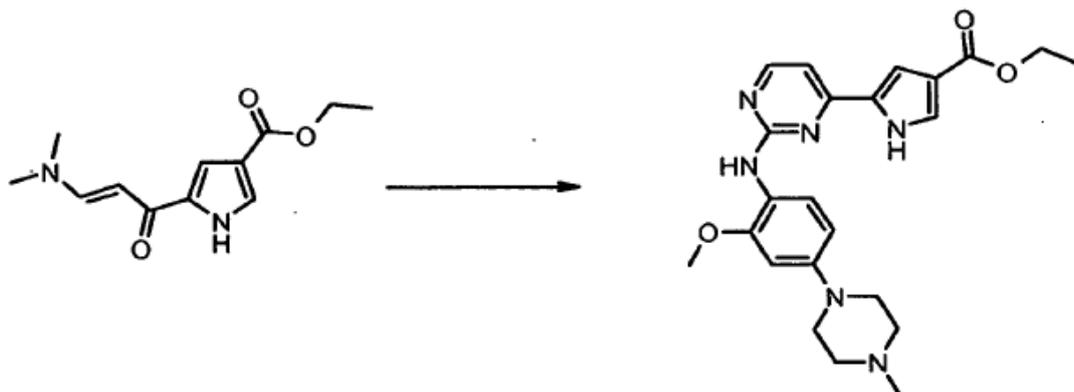
MS calculada: 568,3395; MS obtenida: 568,3379

15 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 542,3238; MS obtenida: 542,3235

Preparación L:

20 éster etílico del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-car-boxílico



25 A una suspensión de éster etílico del ácido 5-((E)-3-dimetilaminoacrilóil)-1H-pirrol-3-carboxílico (1,7 g, 7,20 mmol) en 30 ml de etanol se le añadió N-[2-metoxi-4(4-metilpiperazin-1-il)fenil]guanidina (1,9 g, 7,20 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (70 ml). El sólido se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de agua y se secó en un horno de vacío a 40 °C, lo que permitió obtener 1,8 g (rendimiento del 57 %) del compuesto del título.

30 De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

35 éster etílico del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol -3-carboxílico

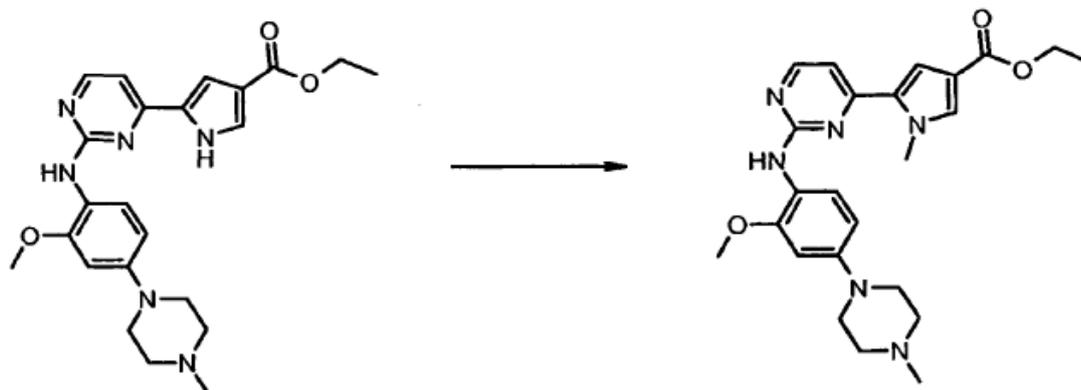
MS calculada: 451,2452; MS obtenida: 451,2455

40 éster etílico del ácido 1-metil-5-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 547,2275; MS obtenida: 547,2275

Preparación M:

45 éster etílico del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpipe-razin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 A una disolución de éster etílico del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pir-rol-3-carboxílico (0,5 g, 1,14 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y dimetilsulfóxido (5 ml) enfriada en un baño de agua y hielo, se le añadieron NaH (50 mg, 1,26 mmol) y yoduro de metilo (0,08 ml, 1,26 mmol). La reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 12 h, el tetrahidrofurano se eliminó al vacío y después se añadió diclorometano (25 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (25 ml). La fracción acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95/5) dio 382 mg (74 %) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS calculada: 451,2452; MS obtenida: 451,2455

15 De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metoxifenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

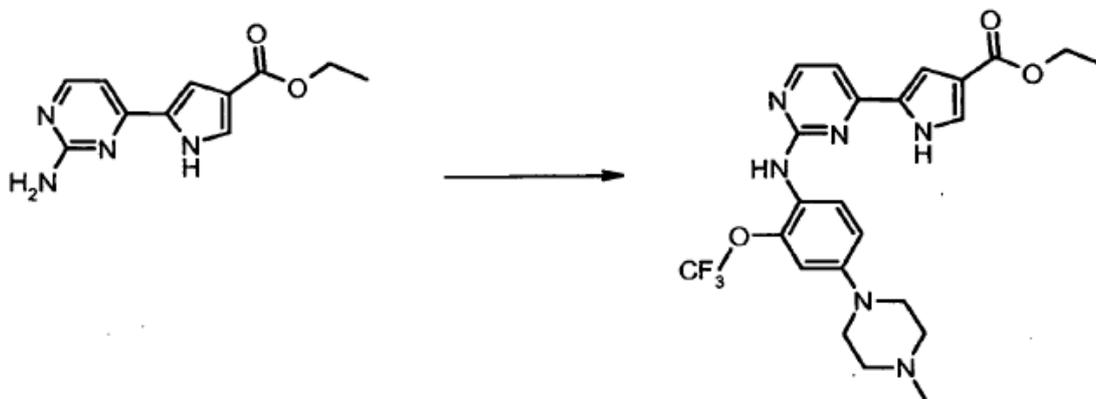
20 MS calculada: 636,0983; MS obtenida: 636,1001

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metoxifenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

25 MS calculada: 586,3301; MS obtenida: 586,3288

Preparación N:

30 éster etílico del ácido 5-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico



35 A una disolución de éster etílico del ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico (400 mg, 1,72 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadieron 1-(4-yodo-3-trifluorometoxifenil)-4-metilpiperazina (732 mg, 1,90 mmol) y carbonato de cesio (1,1 g, 3,45 mmol); en el matraz se hizo el vacío y se volvió a rellenar con argón. Después se añadieron [Pd₂(dba)₃] (158 mg, 0,17 mmol) y xantfos (299 mg, 0,52 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en atmósfera de argón durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se

suspendió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se hizo anhidra sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad; el sólido crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95/5) para dar 126 mg (rendimiento del 15 %) del compuesto del título.

5 MS calculada: 491,2013; MS obtenida: 491,2001

De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

10 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metil-fenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 483,2503; MS obtenida: 483,2505

15 éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcar-bamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-5-metilpirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico

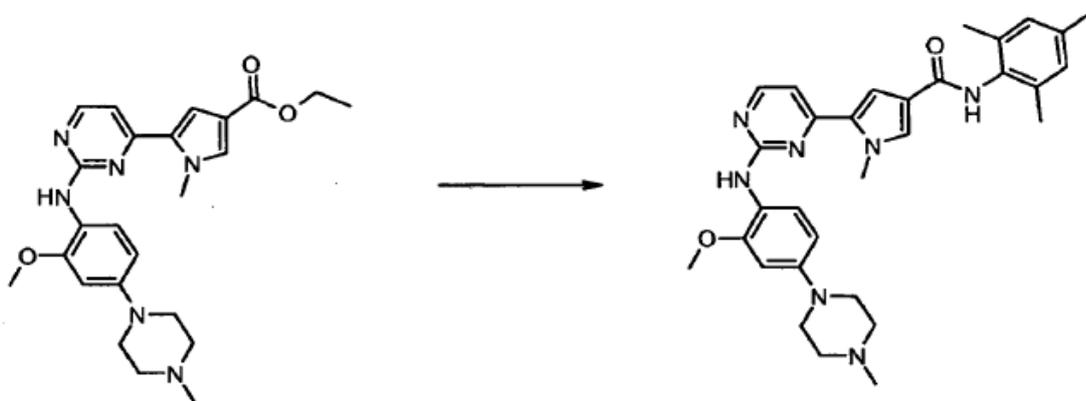
MS calculada: 554,3126; MS obtenida: 554,3135

20 éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcar-bamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]pirimidin-2-ilamino}-3-metil benzoico

MS calculada: 540,2969; MS obtenida: 540,2968

Ejemplo 3:

25 (2,4,6-trimetilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



30 A una disolución de 2,4,6-trimetilanilina (1,2 ml, 8,32 mmol) y éster etílico del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,25 g, 2,77 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió NaHMDS en THF (1,0 M, 11,0 ml, 11,0 mmol) durante 30 min. La disolución marrón resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 20 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad; el sólido crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95/5) para dar 1,10 g (rendimiento del 72 %) del compuesto del título.

35 MS calculada: 568,3395; MS obtenida: 568,3392

40

De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

45 (2,6-dimetilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 526,2925; MS obtenida: 526,2908

50 (2-etil-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 540,3082; MS obtenida: 540,3069

(2-metoxi-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

5

MS calculada: 542,2874; MS obtenida: 542,2876

(2-bromo-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

10

MS calculada: 590,1874; MS obtenida: 590,1874

(2,6-difluorofenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

15

MS calculada: 534,2424; MS obtenida: 534,2425

(2,4,6-trimetilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

20

MS calculada: 540,3082; MS obtenida: 540,3076

(2,4-dimetilpiridin-3-il)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

25

MS calculada: 527,2878; MS obtenida: 527,2875

(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

30

MS calculada: 624,1484; MS obtenida: 624,1475

(4-bromo-2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

35

MS calculada: 632,2343; MS obtenida: 632,2358

(3-cloro-2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

40

MS calculada: 588,2849; MS obtenida: 588,2850

(2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

45

MS calculada: 546,2379; MS obtenida: 546,2360

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico

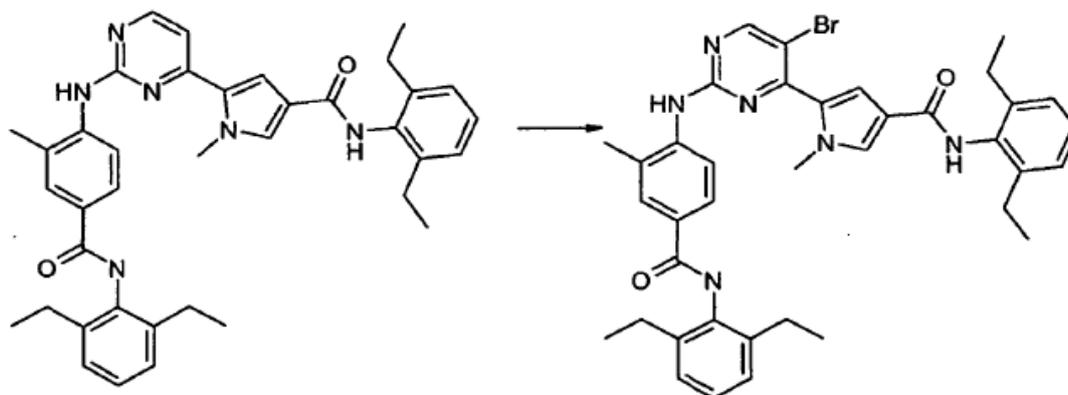
50

MS calculada: 650,3061; MS obtenida: 650,3069

Ejemplo 4:

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{5-bromo-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

55



Una disolución de (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (100 mg, 0,1626 mmol) y NBS (29 mg, 0,1626 mmol) en 7,5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto diana se purificó por HPLC preparativa (38 mg, 35 %, masa exacta: calculada 693,2547, obtenida 693,2548), así como (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-bromo-5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (24,7 mg, 22%, masa exacta: calculada 693,2547, encontrada 693,2556) y (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-bromo-5-{5-bromo-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pi-rimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (8,1 mg, 6,5 %, masa exacta: calculada 771,1652, obtenida 771,1653).

De acuerdo con el mismo procedimiento, pero con el empleo del material de partida adecuado, se prepararon los compuestos siguientes:

éster etílico del ácido 5-(2-amino-5-cloropirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 267,0644; MS obtenida: 267,0643

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{5-cloro-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 649,3053; MS obtenida: 649,3053

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-cloro-5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 649,3053; MS obtenida: 649,3074

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-cloro-5-{5-cloro-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 683,2663; MS obtenida: 683,2653

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 517,2114; MS obtenida: 517,2122

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-2-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 517,2114; MS obtenida: 517,2106

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-4-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 517,2114; MS obtenida: 517,2119

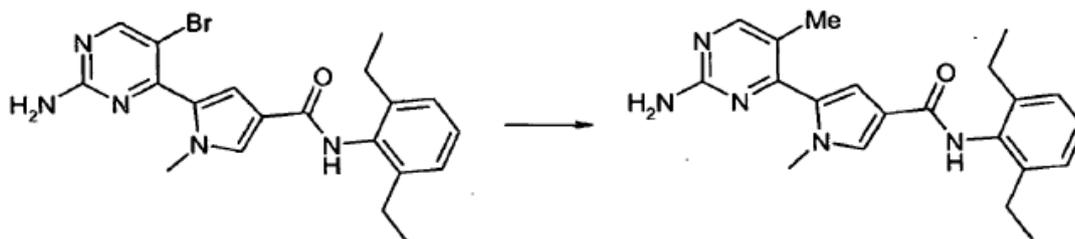
(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-2-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 551,1724; MS obtenida: 551,1727

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(5-bromo-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

Preparación O:

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

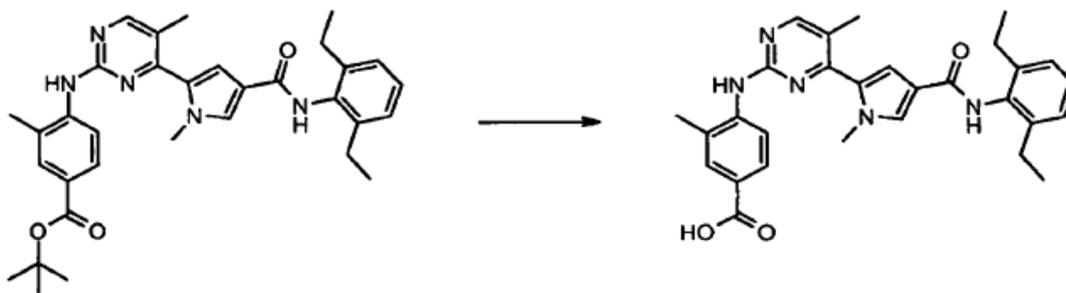


A una disolución de (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-amino-5-bromopirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (83,7 mg, 0,1954 mmol) en 4 ml de THF se le añadieron AlMe_3 (1M en tolueno, 0,488 ml, 0,977 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22,6 mg, 0,0195 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h. Después de una dilución con agua y extracción con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trató con Et_2O para dar 58,8 mg (83 %) del producto deseado.

MS calculada: 364,2132; MS obtenida: 364,2134.

Ejemplo 5:

ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-5-metilpirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico



A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-5-metilpirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico (438 mg, 0,790 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente orgánico se evaporó hasta sequedad para dar 393 mg del compuesto del título con rendimiento cuantitativo.

MS calculada: 498,2500; MS obtenida: 498,2504

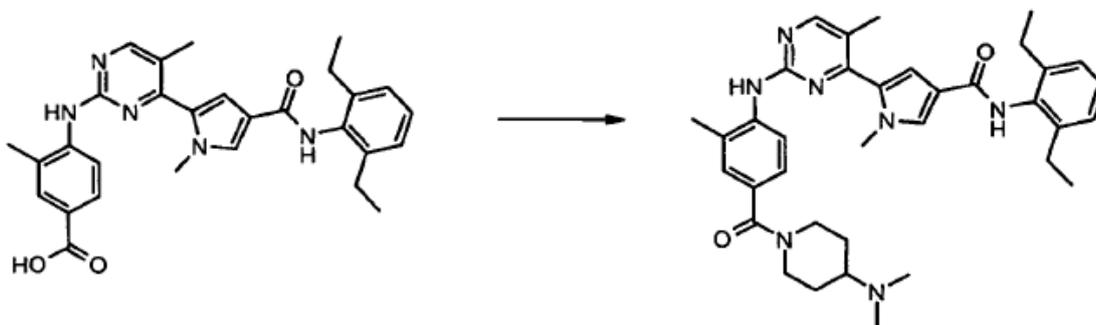
De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se preparó el compuesto siguiente:

ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]pirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico

MS calculada: 484,2343; MS obtenida: 484,2346

Ejemplo 6:

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-carbonil)-2-metilfenilamino]-5-metilpirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 Una suspensión del ácido 4-{4-[4-(2,6-dietil-fenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-5-metilpirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico (177 mg, 0,356 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se trató con *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,60 ml, 3,55 mmol) y TBTU (183 mg, 0,569 mmol). Después, la mezcla se trató con dimetilpiperidin-4-ilamina (91 mg, 0,711 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 9/1) para dar 118 mg del compuesto del título.

10 MS calculada: 608,3708; MS obtenida: 608,3711

De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

15 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 497,2660; MS encontrada: 497,2664

20 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 615,3442; MS encontrada: 615,3435

25 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-dimetilcarbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

MS calculada: 511,2816; MS encontrada: 511,2815

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-[2-(2-metil-4-metilcarbamoilfenilamino)-pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico

30 MS calculada: 497,2660; MS encontrada: 497,2664

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

35 MS calculada: 554,3238; MS encontrada: 554,3241

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-dimetil-aminopiperidin-1-carbonil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

40 MS calculada: 594,3551; MS encontrada: 594,3564

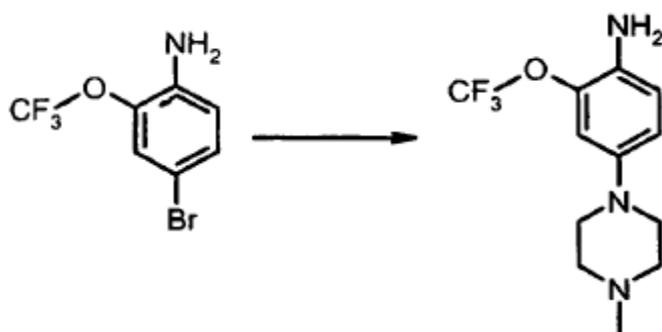
(2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[2-metil-4-((*R*)-2-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-carbonil)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico

45 MS calculada: 620,3708; MS encontrada: 620,3725

Preparación P:

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamina

50



5 En un matraz de fondo redondo sometido a un flujo de argón se cargaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,1 g, 1,2 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (0,94 g, 2,4 mmol) y 4-bromo-2-trifluorometoxifenilamina (30,7 g, 120 mmol) en THF (50 ml). En el matraz se hizo el vacío y se volvió a rellenar con argón. Se añadió una
 10 disolución de $\text{Li}(\text{TMS})_2$ (1 M en THF, 288 ml) y *N*-metilpiperazina (26,7 ml, 194 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar después a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celita. La fase orgánica se concentró y el residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con agua (1 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó al vacío y el sólido crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOH 90/10) para dar 23 g de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamina (rendimiento del 70 %) como un polvo marrón claro.

MS calculada: 276,1318; MS obtenida: 276,1320

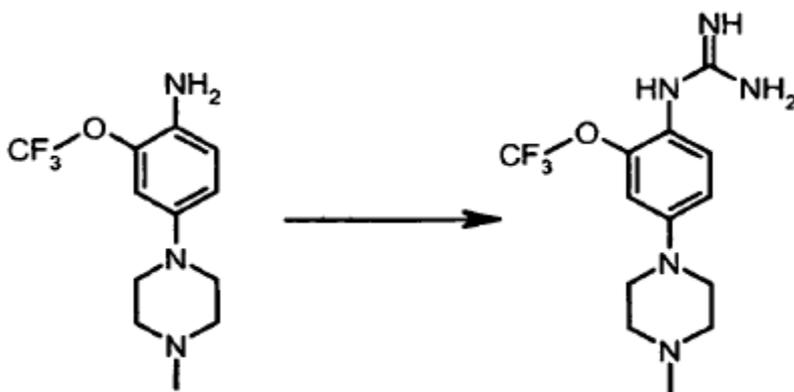
15 De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se preparó el compuesto siguiente:

4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamina

20 MS calculada: 222,1601; MS obtenida: 222,1596

Preparación Q:

25 *N*-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenil]guanidina



30 A una disolución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-trifluorometoxifenilamina (275 mg, 1 mmol) en HCl 6 N (1 ml) se le añadió cianamida (336 mg, 8,0 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (3 ml), se extrajo con DCM (10 ml) y se le añadió NaOH 2 N hasta pH >11. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (240 mg, rendimiento del 76 %) como un sólido blanco.

35 MS calculada: 318,1536; MS obtenida: 318,1526

De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

40 *N*-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil]guanidina

MS calculada: 264,1819; MS obtenida: 264,1817

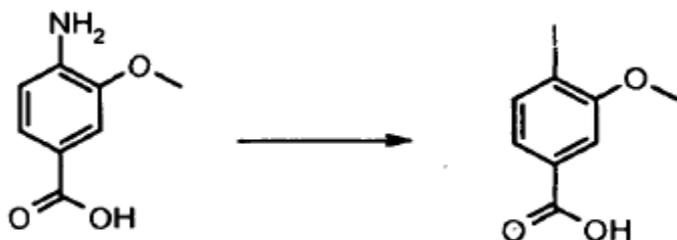
N-[4-(*tert*-butoxicarboxamido)-2-metoxifenil]guanidina

5

MS calculada: 266,1499; MS obtenida: 266,1491

Preparación R:

10 ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico



15

A una disolución del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (5 mg, 29,9 mmol) en H₂O (30 ml) y HCl al 37 % (30 ml) a 0 °C se le añadió lentamente una disolución de NaNO₂ (2,27 g, 32,9 mmol) en H₂O (10 ml). Después, la disolución obtenida se agitó durante 20 min y a continuación se añadió a 0°C a una disolución de KI (34,75 g, 7 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 h. Después de su enfriamiento en un baño de agua y hielo, el sólido se separó por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con metabisulfito de sodio al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar 3,7 g del compuesto del título (rendimiento del 46 %).

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:: 3,90 (s, 3 H) 7,31 (dd, *J* = 1,71 Hz y *J* = 8,05 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 8,05 Hz, 1 H) 13,15 (sa, 1 H)

25

Preparación S:

4-yodo-3-metoxibenzoato de *tert*-butiloxi



30

A una disolución del ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico (2,7 g, 11 mmol) en diclorometano (40 ml) y *tert*-butanol (10 ml), se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,2 g, 19,2 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 62 %) como un sólido blanco.

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,55 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 7,27 (dd, *J* = 1,71 Hz y *J* = 8,05 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 8,05 Hz, 1 H).

40

De acuerdo con la misma metodología, pero con el empleo de los derivados sustituidos adecuados, se prepararon los compuestos siguientes:

4-[yodo-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-metilpiperazina

MS calculada: 387,0176; MS obtenida: 387,0182

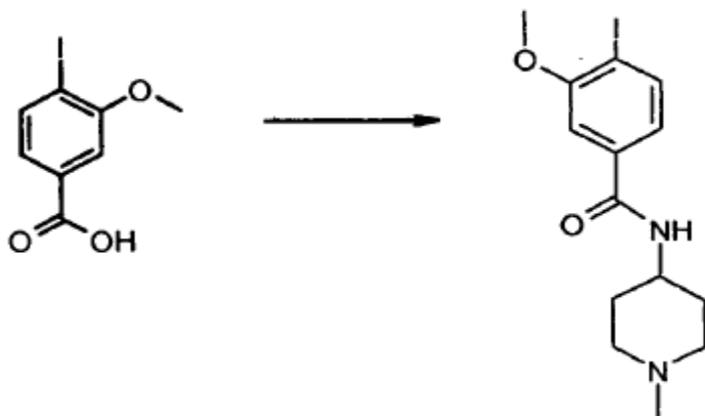
4-yodo-*N*-(1-metilpiperidinil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

MS calculada: 429,0282; MS obtenida: 429,0289

5

Preparación T:

4-yodo-3-metoxi-*N*-(1-metilpiperidinil)benzamida



10

Una disolución del ácido 4-yodo-3-metoxibenzoico (250 mg, 0,90 mmol) en dimetilformamida anhidra (8 ml) se trató con *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (0,63 ml, 3,6 mmol) y TBTU (404 mg, 1,26 mmol). Después, la mezcla se trató con 1-metilpiperidin-4-amina (0,160 ml, 1,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 71 %).

15

MS calculada: 375,0564; MS encontrada: 375,0576

20

De acuerdo con el mismo procedimiento, pero con el empleo del material de partida adecuado, se preparó el compuesto siguiente:

4-yodo-3-metilbenzamida

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,41 (s, 3H) 7,36 (sa, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 8,17 Hz y *J* = 1,95 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J* = 8,17 Hz, 1 H) 7,95 (sa, 1 H).

SEQUENCE LISTING

30

<110> Nerviano Medical Sciences S.r.l.

<120> SUBSTITUTED PYRROLYL-PYRIMIDINES

<130> NMS 060

35

<150> EP09156449

<151> 2009-27-03

<160> 2

40

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 80

45

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Forward primer

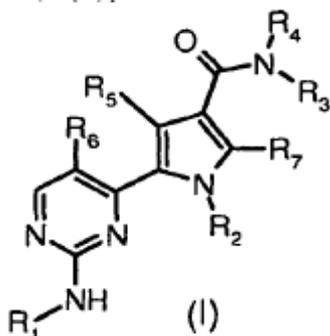
50

ES 2 552 282 T3

	<400> 1	
	ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt actggaagtt ctgtccagg ggcccgaatc	60
5	cgaggattta agtggcagag	80
	<210> 2	
	<211> 74	
10	<212> DNA	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Reverse primer	
15	<400> 2	
	ggggaccact ttgtacaaga aagctgggtt ttatTTTTT cccTTTTT ttcaaaaagt	60
	cttgaggat gaag	74

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5

en el que

R₁ es un grupo fenilo;

10 R₂ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

R₃ es un grupo arilo;

R₄ es un átomo de hidrógeno;

15

R₅ y R₇ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R₆ es un átomo de hidrógeno, de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

20

en que los grupos arilo son grupos carbocíclicos o heterocíclicos que contienen una o dos fracciones de anillo, fusionadas o unidas entre sí por enlaces simples, en que al menos uno de los anillos es aromático; en su caso, cualquier anillo heterocíclico aromático, también denominado grupo heteroarilo, comprende un anillo de cinco a seis miembros con uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, NH, O o S; y

25

en que los grupos arilo, fenilo y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado pueden estar sustituidos opcionalmente en cualquiera de sus posiciones libres con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, grupos nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterociclilcarboniloxi, alquilidenaminoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicli- loxicarbonilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliil-carbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliil-aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilamino-sulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilfosfonato;

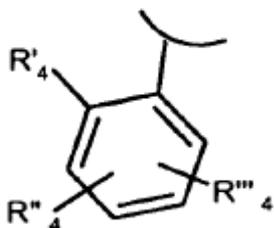
35

siempre que se excluya el compuesto o-tolilamida del ácido 1-metil-5-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico;

40

y estereoisómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

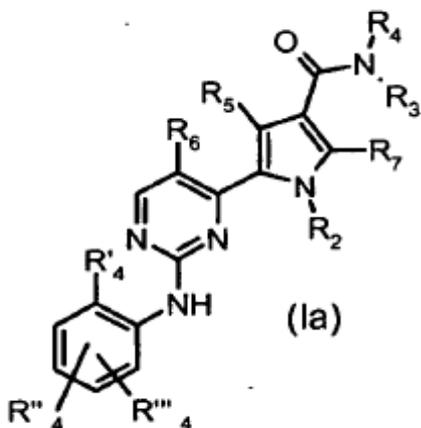
2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R₁ es un fenilo de la fórmula:



5 en el que R'4, R''4 y R'''4 son independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo nitro, ciano, alquilo C1-C6, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno, alquino, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, cicloalquilo C3-C6, hidroxilo, alcoxi, arilo, heterociclilo, metilendioxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalqueno, heterociclilo, alquilideno, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, heterociclilo, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonilo, alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilamino-sulfonilo, heterociclilo, ariltio, alquiltio, fosfonato o alquilfosfonato.

15 3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R'4 no es un átomo de hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (Ia):



20 en el que R2 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

R3 es un grupo arilo opcionalmente sustituido;

25 R4 es un átomo de hidrógeno;

R'4, R''4 y R'''4 son según se definen en la reivindicación 2, R6 es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo y R5 y R7 son según se definen en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoyl-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

35 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

fenilamida del ácido 1-metil-5-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoyl]-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico;

40 éster etílico del ácido 5-[2-(4-*tert*-butoxicarbonil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilaminolpirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico};
- 5 ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]pirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-cloro-5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-cloro-5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-cloro-5-{5-cloro-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-bromo-5-{2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{5-bromo-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 2-bromo-5-{5-bromo-2-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-dimetilcarbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-[2-(2-metil-4-metilcarbamoilfenilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-dimetil-aminopiperidine-1-carbonil)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[2-metil-4-((R)-2-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-carbonil)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-2-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 40 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)-amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-2-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 45 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-4-cloro-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metoxifenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 50 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-metoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(2-metoxi-fenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 55 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-5-metilpirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico;
- 60 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-[4-[(2-dimetilaminoetil)metilamino]-2-metoxifenilaminopirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 65 ácido 4-{4-[4-(2,6-dietilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-5-metilpirimidin-2-ilamino}-3-metilbenzoico;

- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-carbamoil-2-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 5 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-carbonil)-2-metilfenilamino]-5-metilpirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-{4-[(3-dimetil-aminopropil)metilamino]-2-metoxifenilamino}pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metoxifenilamino)-5-cloropirimidin-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-(2-fluoroetil)-5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{5-bromo-2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-{4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metoxifenilamino}pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 (2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 25 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-[2-(4-bromo-2-metilfenilamino)pirimidin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 30 (2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-(2-[4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-metilfenilamino]pirimidin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-(2-*o*-tolilaminopirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 35 (2,6-dimetilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2-etil-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 40 (2-metoxi-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 45 (2-bromo-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,6-difluorofenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 50 (2,4,6-trimetilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (2,4-dimetilpiridin-3-il)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 55 (4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 60 (4-bromo-2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- (3-cloro-2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 65 (2,6-dietil-4-metilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-

pirrol-3-carboxílico;

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

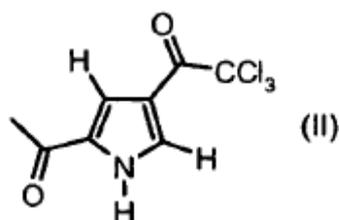
(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[2-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)fenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 5-{2-[4-(2-dimetilaminoetilamino)-2-metoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico;

(2,6-dietilfenil)amida del ácido 1-metil-5-{2-[4-(1-metilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometoxifenilamino]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-3-carboxílico.

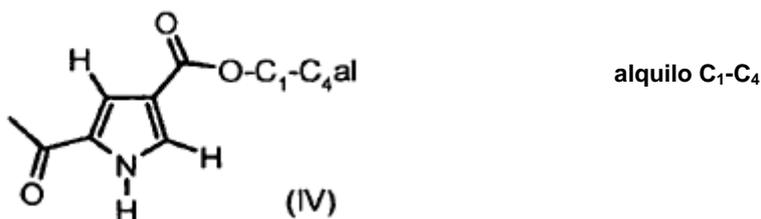
6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según se definen en la reivindicación 1, en que el proceso comprende:

etapa A1) la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



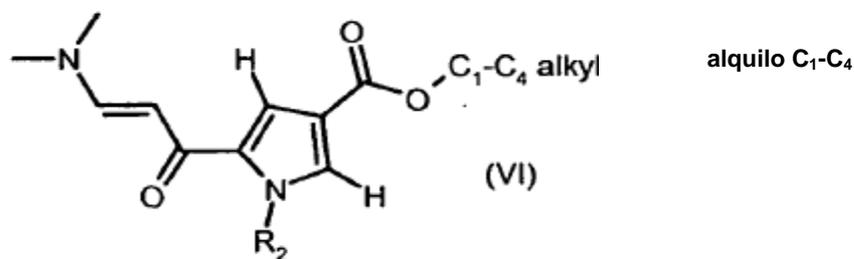
con una base en un alcohol C₁-C₄;

etapa A2) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (IV):



con dimetilformamida-di-*tert*-butilacetil, dimetilformamida-diisopropilacetil o dimetilformamidadietilacetil;

opcionalmente, la conversión del compuesto resultante de la fórmula (VI):



en el que R₂ es H, mediante alquilación con un compuesto de la fórmula (V):

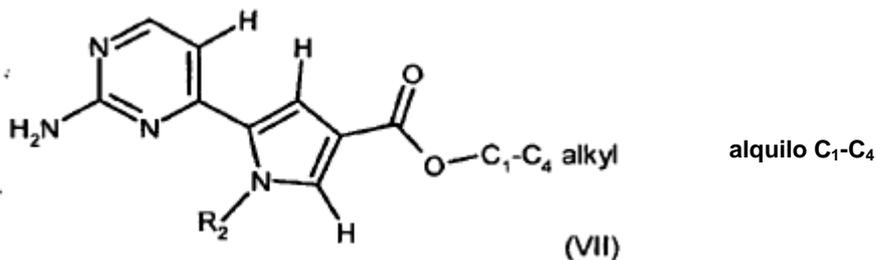
R₂-Y (V)

en el que Y es un grupo saliente adecuado como un grupo mesilo o tosilo o un átomo de halógeno y R₂ es según se define en la reivindicación 1 pero no hidrógeno, en un compuesto de la fórmula (VI) diferente en el que R₂ no es un átomo de hidrógeno;

etapa A3) la reacción del compuesto de la fórmula (VI), según se define anteriormente, de acuerdo con una cualquiera de las etapas alternativas siguientes (etapa A3a), (etapa A3b) o (etapa A3c):

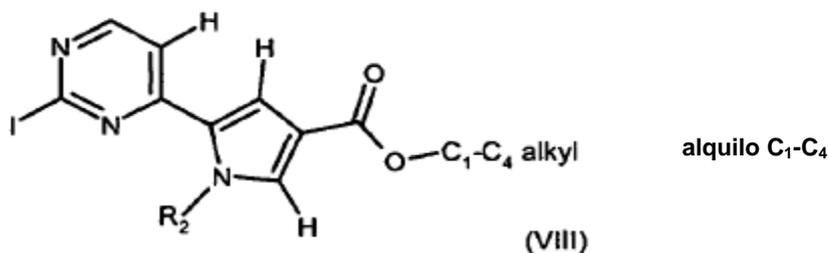
etapa A3a) con guanidina, y después la reacción del compuesto resultante de la fórmula (VII):

5



en el que R₂ es según se define anteriormente, con nitrito de isoamilo y diyodometano o yoduro de cesio en presencia de yodo y CuI, y después la reacción del compuesto resultante de la fórmula (VIII):

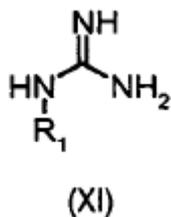
10



en el que R₂ es según se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IX): R₁-NH₂, en el que R₁ es según se define en la reivindicación 1;

etapa A3b) o con un derivado de guanidina de la fórmula (XI):

15



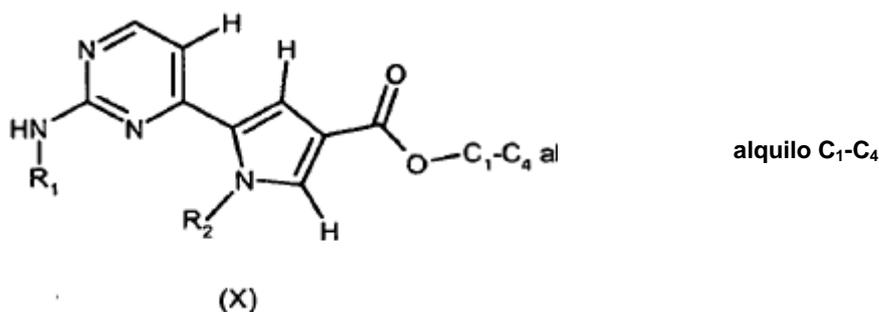
en el que R₁ es según se define anteriormente;

20

etapa A3c) con guanidina, y después la reacción del compuesto resultante de la fórmula (VII), según se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XII): R₁-I, en el que R₁ es según se define anteriormente;

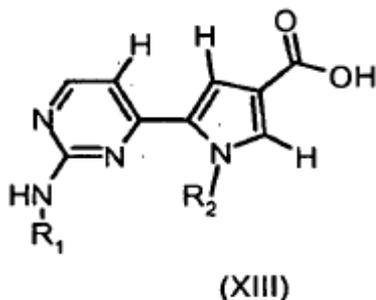
etapa A4) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (X):

25



en el que R₁ y R₂ son según se definen anteriormente, en condiciones ácidas o básicas;

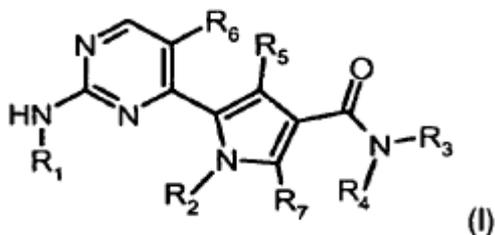
etapa A5) la reacción del compuesto resultante de la fórmula (XIII) o una sal del mismo:



5 en el que R_1 y R_2 son según se definen anteriormente, con una amina de la fórmula (XIV):



10 en la que R_3 y R_4 son según se definen en la reivindicación 1, en presencia de los agentes de condensación adecuados; y opcionalmente la conversión del compuesto resultante de la fórmula (I):

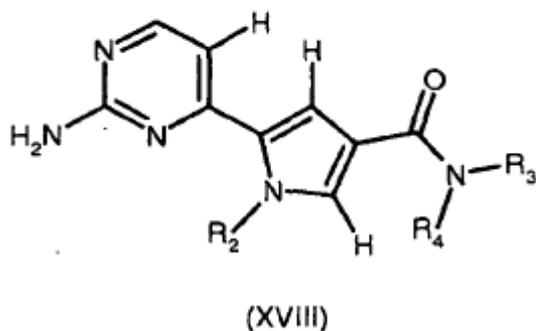


15 en el que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son según se definen anteriormente y R_5 , R_6 y R_7 son átomos de hidrógeno, en un compuesto de la fórmula (I) diferente; y si se desea, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según se definen en la reivindicación 1, en que el proceso comprende:

20

etapa D1) la reacción de un compuesto de la fórmula (XVIII):



25 en el que R_2 , R_3 y R_4 son según se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (XII), según se define en la reivindicación 6

o

30 etapa F1) la reacción de un compuesto de la fórmula (VII), según se define en la reivindicación 6, con una amina de la fórmula (XIV), según se define en la reivindicación 6, en presencia de una base fuerte; después, la reacción del compuesto resultante de la fórmula (XVIII), según se define anteriormente, con nitrito de isoamilo y diyodometano o yoduro de cesio en presencia de yodo y CuI ; y finalmente la reacción del compuesto resultante de la fórmula (XVI):

- conversión g) conversión de un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es *t*-butiloxicarbonilo en condiciones ácidas en un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es -COOH;
- 5 conversión h) conversión de un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es COOH en un compuesto de la fórmula (Ia) en el que uno de R'₄, R''₄ o R'''₄ es un grupo -CONR₈R₉, en el que R₈ y R₉ son según se definen anteriormente, por tratamiento con una amina de la fórmula (XV), según se define anteriormente, en presencia de los agentes de condensación adecuados;
- 10 conversión i) conversión de un compuesto de la fórmula (I) en el que R₅, R₆ y R₇ son átomos de hidrógeno en un compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R₅, R₆ y R₇ son átomos de halógeno por reacción con *N*-halogenosuccinimida;
- 15 conversión l) conversión de un compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R₅, R₆ y R₇ son halógenos en un compuesto de la fórmula (I) en el que uno o más de R₅, R₆ y R₇ son grupos alquilo C₁-C₆ por tratamiento con un compuesto organometálico adecuado como, por ejemplo, AlMe₃.
- 20 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), según se define en la reivindicación 1, y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
10. Un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), según se define en la reivindicación 1, o una composición farmacéutica del mismo, según se define en la reivindicación 9, y uno o más agentes terapéuticos como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento contra el cáncer.
- 25 11. Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la reivindicación 1, para uso como medicamento.
12. Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la reivindicación 1, para uso en un procedimiento para el tratamiento del cáncer.
- 30 13. Un procedimiento *in vitro* para la inhibición de la actividad de una proteína-cinasa que comprende la puesta en contacto de la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), según se define en la reivindicación 1.