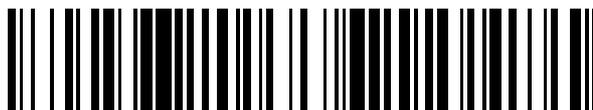


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 756**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2010 E 10725144 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2443117**

54 Título: **Derivados pirimidinilpirrolopiridinona sustituidos, proceso para su preparación y su uso como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

**15.06.2009 EP 09162719**

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

**20.05.2016**

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:

**MARCHIONNI, CHIARA;  
ZUCCOTTO, FABIO;  
BADARI, ALESSANDRA;  
ANGIOLINI, MAURO;  
CARENZI, DAVIDE;  
CALDARELLI, MARINA y  
PULICI, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 570 756 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).

## DESCRIPCION

**Derivados pirimidinilpirrolopiridinona sustituidos, proceso para su preparación y su uso como inhibidores de cinasa**

5

La presente invención se refiere a ciertos compuestos pirimidinilpirrolopiridinona sustituidos que modulan la actividad de proteína cinasas. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteína cinasa desregulada. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para el tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10

15

20

25

30

La ruta clásica de Ras, Raf, MEK (proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa regulada por señales extracelulares), ERK (cinasa regulada por señales extracelulares) juega un papel central en la regulación de una variedad de funciones celulares que dependen del contexto celular, incluyendo la proliferación celular, la diferenciación, la supervivencia, la inmortalización y la angiogénesis (revisado en Peyssonnaud y Eychene, *Biology of the Cell*, 2001, 93, 3-62). En esta ruta, los miembros de la familia Raf son reclutados en la membrana plasmática hasta la unión a Ras cargado con trifosfato de guanosina (GTP) dando como resultado la fosforilación y activación de las proteínas Raf. Las Rafs activadas después fosforilan y activan MEKs las cuales a su turno fosforilan y activan ERKs. Al activarse, ERKs se translocan desde el citoplasma hacia el núcleo dando como resultado la fosforilación y la regulación de la actividad de los factores de transcripción como Elk-1 y Myc. Se comunica que la ruta Ras/Raf/MEK/ERK contribuye al fenotipo tumorigénico al inducir la inmortalización, el crecimiento independiente del factor de crecimiento, la insensibilidad a las señales del factor de crecimiento, la capacidad de invadir y metastatizar, mediante la estimulación de la angiogénesis y la inhibición de la apoptosis (revisado en Kolch y col., *Exp. Rev. Mol. Med.*, 2002, 25 de abril, <http://www.expertreviews.org/02004386h.htm>). De hecho, la fosforilación de ERK está incrementada en aproximadamente el 30% de todos los tumores humanos (Hoshino y col., *Oncogene*, 1999, 18, 813-822). Esto puede ser resultado de la sobreexpresión y/o la mutación de miembros clave de la ruta.

35

40

45

50

55

Se informa de tres isoformas de la proteína cinasa Raf serina/treonina, Raf-1/c-Raf, B-Raf y A-Raf (revisado en Mercer y Pritchard, *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1653, 25-40), los genes para las cuales se cree que han surgido de la duplicación cromosómica. Los tres genes Raf se expresan en la mayoría de tejidos pero con diferencias: c-Raf se expresa de forma ubicua a niveles elevados, mientras que se encuentra alto nivel de expresión de B-Raf en el tejido neuronal y de A-Raf en el tejido urogenital. Los miembros de la familia Raf altamente homólogos tienen superposición pero actividades bioquímicas y funciones biológicas distintas (Hagemann y Rapp, *Exp. Cell Res.* 1999, 253, 34-46). La expresión de los tres genes Raf es necesaria para el desarrollo murino normal, sin embargo ambos c-Raf y B-Raf son necesarios para completar la gestación. Los ratones B-Raf  $-/-$  mueren en E12.5 debido a hemorragia vascular causada por el incremento en la apoptosis de las células endoteliales (Wojnowski y col., *Nature Genet.*, 1997, 16, 293-297). Se dice que B-Raf es la isoforma principal involucrada en la proliferación celular y la diana primaria de Ras oncogénico. La activación de 5 mutaciones somáticas de sentido erróneo se ha identificado exclusivamente para B-Raf, ocurriendo con una frecuencia del 66% en melanomas cutáneos malignos (Davies y col., *Nature*, 2002, 417, 949-954) y estando presente también en una amplia variedad de cánceres humanos, incluyendo pero sin limitarse a tumores tiroideos papilares (Cohen y col., *Nat. Cancer Inst.*, 2003, 95, 625-627), colangiocarcinomas (Tannapfel y col., *Gut*, 2003, 52, 706-712), cánceres de colon y ovarios (Davies y col., *Nature*, 10 2002, 417, 949-954). La mutación más frecuente en B-Raf (80%) es un ácido glutámico por sustitución valina en la posición 600. Estas mutaciones incrementan la actividad cinasa basal de B-Raf y se cree que desacoplan la señalización Raf/MEK/ERK desde las unidades de proliferación ascendente que incluyen Ras y la activación del receptor del factor de crecimiento dando como resultado la activación constitutiva de ERK. Las proteínas B-Raf mutadas se transforman en células NIH3T3 (Davies y col., *Nature*, 2002, 417, 949-954) y melanocitos (Wellbrock y col., *Cancer Res.*, 2004, 64, 2338-2342) y también han demostrado ser esenciales para la viabilidad y la transformación celular del melanoma (Hingorani y col., *Cancer Res.*, 2003, 63, 5198-5202). Como unidad clave de la cascada de señalización Raf/MEK/ERK, B-Raf representa un punto probable de intervención en los tumores dependientes de esta ruta.

60

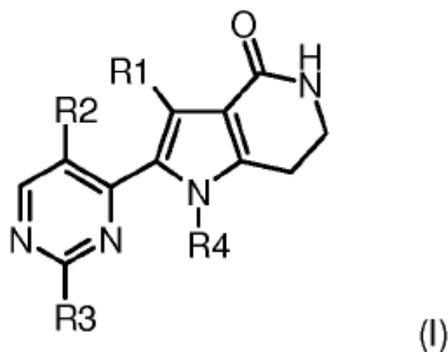
Los derivados pirrolopiridinona para el tratamiento de trastornos proliferativos como el cáncer se presentan en los documentos WO 2007/068728 y WO 2007/071621 en nombre de Pfizer Italia Srl.

A pesar de estos desarrollos, aún son necesarios agentes eficaces para dicha enfermedad.

65

Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de la fórmula (I), descritos abajo, con inhibidores de cinasa y por tanto son útiles en las terapias como agentes anti-tumorales y carecen, en términos tanto de toxicidad como de efectos secundarios, de los inconvenientes mencionados anteriormente asociados con los fármacos antitumorales disponibles actualmente.

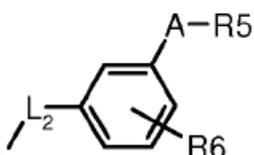
Correspondientemente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto pirimidinilpirrolopiridinona sustituido representado por la fórmula (I),



5

donde

R1 es hidrógeno;



10

R2 es R2', donde R2' es

R3 es NH<sub>2</sub>,

donde

15

L<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH o C≡C;

A es un enlace directo, O, OCH<sub>2</sub>, OCO, CON(Y), CON(Y)O, CON(Y)N(Y), CON(Y)SO<sub>2</sub>, N(Y), N(Y)CO, N(Y)SO<sub>2</sub>, N(Y)CON(Y), N(Y)CSN(Y), N(Y)CON(Y)N(Y), N(Y)COO, N(Y)CON(Y)SO<sub>2</sub> o N(Y)SO<sub>2</sub>N(Y);

20

Y es hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

R5 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

25

R6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R4 un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo;

30

y sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también métodos para la preparación de los compuestos pirimidinilpirrolopiridinona sustituidos representados por la fórmula (I), preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar.

35

La presente especificación da a conocer también un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad proteína cinasa desregulada, particularmente la familia RAF, la proteína cinasa C en diferentes isoformas, RET, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, PI3K, cinasa weel, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, familia Cdk/ciclina cinasa, incluyendo PLK-1 y PLK-3, que comprende la administración, a un mamífero necesitado del mismo, de una cantidad eficaz de un compuesto pirimidinilpirrolopiridinona sustituido representado por la fórmula (I) como se define arriba.

40

Un método preferido es tratar una enfermedad causada por/o asociada con la actividad proteína cinasa desregulada seleccionada del grupo consistente en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones virales, trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

45

Otro método preferido es tratar tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células

50

pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Otro método preferido trata los trastornos de proliferación celular específicos, como por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

Otro método preferido trata infecciones víricas, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.

Además, el método dado a conocer también proporciona inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

Además, la invención proporciona un método in vitro para la inhibición de la actividad de la familia de proteínas RAF, que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos conocidos contra el cáncer, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

Incluso en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para su uso como medicamento.

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico de tratamiento que los comprenda, la presente invención incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en que es convertido in vivo este mismo compuesto de fórmula (I), por ejemplo tras la administración a un mamífero con necesidad del mismo. Típicamente, aunque sin que represente un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede ser convertido en una variedad de compuestos, por ejemplo, incluyendo derivados más solubles como derivados hidroxilados que se excretan fácilmente. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica que esté ocurriendo, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede ser considerado como metabolito de los compuestos de fórmula (I).

Pro-fármacos son cualesquier compuestos unidos de forma covalente, los cuales liberan in vivo el fármaco

precursor activo de acuerdo con la fórmula (I).

Los N-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los que el nitrógeno y el oxígeno están unidos a través de un enlace dativo.

5

Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

10

En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

15

Con el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado", se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

20

Con el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado", se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

25

Con el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) lineal o ramificado", se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.

Con el término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 8 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico  $\pi$  completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

30

Con el término "heterociclilo" se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 8 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfina y similares.

35

Con el término "alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)" se indica una cadena de hidrocarburo alifático (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) que contiene al menos un doble enlace de carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo, y similares.

40

Con el término "alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)" se indica una cadena de hidrocarburo alifático (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) que contiene al menos un triple enlace de carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo, y similares.

45

El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono-, bi- o policarbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", refiriéndose el término "aromático" a un sistema de enlace electrónico  $\pi$  completamente conjugado. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, los grupos fenilo,  $\alpha$ - o  $\beta$ -naftilo o bifenilo.

50

El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 8 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos o no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopiraniilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

55

60

De acuerdo con la presente invención y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e Y anteriores puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo,

65

heterociclilalquilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterociclioxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicliilcarboniloxi, alquilidenaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalquilo, heterocicliiloxycarbonil- amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicliilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicliilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicliilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicliilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicliilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicliilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

Con el término "átomo de halógeno" se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término "alquilo polifluorado" o "alcoxi polifluorado" se indica cualquiera de los grupos alcoxi o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineales o ramificados anteriores los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término "hidroxialquilo" se indica cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) anterior, que porta un grupo hidroxilo como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto, como por ejemplo, arilamino se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido por arilo, donde arilo es como se define arriba.

Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterocicliilcarbonilo, heterocicliilcarbonilamino, cicloalquiloalquilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y heterocicliilo son como se define arriba.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida con ácidos inorgánicos u orgánicos, p. ej. ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

L<sub>2</sub> es C≡C;

A es -N(Y)CON(Y)-, donde Y es hidrógeno; y

R<sub>5</sub> es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre heterocicliilo, arilo y heteroarilo.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

L<sub>2</sub> es C≡C;

A es -O-; y

R<sub>5</sub> es hidrógeno.

Los compuestos específicos preferidos de la fórmula (I) son los compuestos listados abajo:

2) 2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona;

3) 2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona;

22) 2-[2-amino-5-(4-fluoro-3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona;

23) 2-[2-amino-5-(3-fluoro-5-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona;

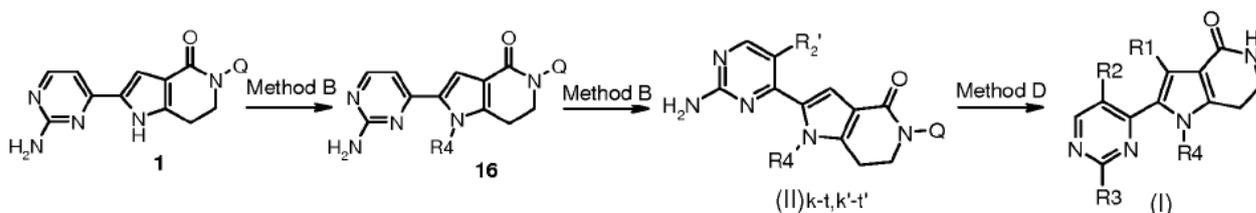
5 24) 2-[2-amino-5-(3-cloro-5-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona, y

25) 2-[2-amino-5-(4-cloro-3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona.

10 La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica y los materiales de partida de fácil acceso. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero los expertos en la materia reconocerán que las preparaciones descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interferentes, mediante el cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o mediante modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones a las que se hace referencia aquí o conocidas en la técnica se reconoce que tienen adaptabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

El esquema 1 presentado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (I).

25 Esquema 1



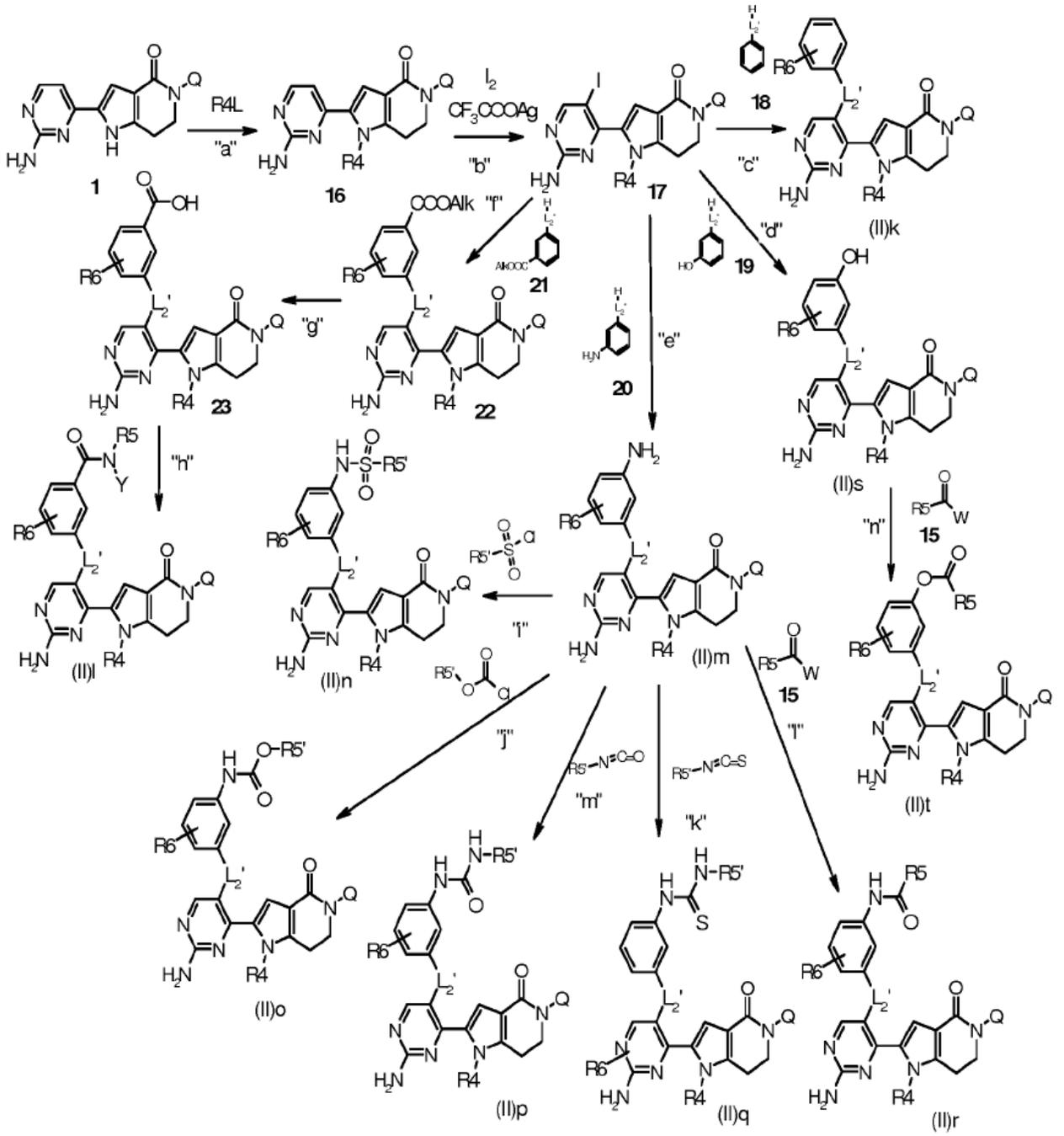
30 En el esquema anterior, Q es un grupo amino protector apropiado, como t-butoxicarbonilo y R1, R2, R3, R4 y R2' como se define arriba.

35 Todos los expertos en la materia apreciarán que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos puede requerir modificaciones estándar como, por ejemplo, la protección de grupos interferentes, el cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o hacer modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

El compuesto intermedio de fórmula (II)k-t, k'-t' se prepara de acuerdo con el método B presentado abajo.

40 El compuesto de fórmula (I) se prepara de acuerdo con el Método D presentado abajo.

Método B



En el esquema anterior R4, R5, R5', R6, Y y Q son como se define arriba; W es un grupo saliente apropiado como hidroxilo o halógeno, L es OH, o un grupo que opcionalmente tras la activación puede actuar como un grupo saliente, como un átomo de halógeno, un tosilato, mesilato o triflato, ALK es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y L<sub>2</sub>' es como se ha definido L<sub>2</sub> arriba excepto CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>. En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (II), que se describe en el método B, en la etapa "a" un compuesto de fórmula 1, que se prepara de acuerdo con métodos presentados en el documento WO 2007068728 citado arriba, se trata con un agente alquilante apropiado de fórmula R4L para obtener un compuesto de fórmula 16, el cual, en la etapa "b" se yoda en la posición 5' para obtener un compuesto de fórmula general 17. En la etapa "c" dicho compuesto es acopla de forma cruzada con un electrófilo apropiado de fórmula general 18 para rendir un compuesto de fórmula general (II)k. Alternativamente, cuando se lleva a cabo dicha reacción de acoplamiento cruzado usando un electrófilo de fórmula general 19, 20 o 21, como se describe en la etapa "d", "e" y "f", se obtienen compuestos de fórmula (II)s, (II)m o 22. Este último se puede hidrolizar de acuerdo con la etapa "g" y el ácido carboxílico de fórmula general 23 así obtenido se puede condensar con una amia apropiada para formar un compuesto de fórmula (II)l de acuerdo con la etapa "h". Un compuesto de fórmula general (II)m se puede seguir elaborando de acuerdo con las etapas "i", "j", "k", "l" y "m" donde reacciona con diferentes tipos de electrófilo para proporcionar respectivamente un compuesto de fórmula (II)n, (II)o, (II)q, (II)r y (II)p. De acuerdo con la etapa "n" un compuesto de fórmula (II)s se puede seguir transformando en otro compuesto de fórmula (II)t por condensación con un compuesto de fórmula 15.

De acuerdo con la etapa "a" del método B la N-alquilación de un compuesto de fórmula 1 se puede llevar a cabo usando un compuesto de fórmula LR4 donde L es OH, en cuyo caso se pueden emplear las condiciones de Mitsunobu, o L es un grupo que opcionalmente tras la activación puede actuar como grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un tosilato, mesilato o triflato. En el ejemplo anterior, es decir, cuando se emplea un protocolo Mitsunobu, la reacción se puede llevar a cabo usando un azodicarboxilato de dialquilo, como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o similares, en presencia de triálquilo o triaril fosfina, preferentemente trifenil fosfina en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo. Cuando L es un átomo de halógeno o un grupo como tosilato, mesilato o triflato o similares la conversión se puede llevar a cabo usando una base apropiada como, por ejemplo, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, DBU, LiHMDS y similares, en un disolvente apropiado como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido acético, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas entre 0°C y reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 48 horas.

De acuerdo con la etapa "b" del método B la ionización en la posición 5' de un compuesto de fórmula general 16 se puede obtener usando yodo en presencia de trifluoroacetato de plata. Dicha reacción se puede llevar a cabo en una variedad de solventes como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, a una temperatura entre 0°C y reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.

De acuerdo con la etapa "c" del método B el intermedio de fórmula 17 está acoplado de forma cruzada con un electrófilo apropiado de fórmula 18, como por ejemplo, un derivado de olefina (I) o un derivado alquilo terminal (reacción de Sonogashira). Dichas reacciones son bien conocidas reacción de Mizoroki-Heck entre los expertos en la materia. La reacción de Mizoroki-Heck se puede realizar normalmente en presencia de un catalizador basado en paladio, como por ejemplo, paladio tetrakis trifenil fosfina, y una base apropiada, como trietilamina y similares. La reacción de Sonogashira se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio apropiado como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y similares, y de un catalizador de cobre apropiado, como CuI. Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base apropiada, como trietilamina, dietilamina, diisopropilamina y similares, opcionalmente en presencia de un ligando fosfina, como trifenilfosfina. Ambas reacciones se llevan a cabo normalmente a temperaturas entre -20°C y reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 48 horas.

De acuerdo con las etapas "d", "e" y "f" del método B, la conversión del compuesto de fórmula 17 en un compuesto de fórmula (II)s, (II)m o 22 se realiza como se describe en la etapa "c" del método B usando respectivamente un compuesto de fórmula 19, 20 o 21 como electrófilo.

De acuerdo con la etapa "g" del método B un compuesto de fórmula 22 se puede hidrolizar de acuerdo con métodos bien conocidos, por ejemplo en presencia de soluciones acuosas alcalinas como hidróxido sódico acuoso o hidróxido de litio en solventes como tetrahidrofurano, metanol, agua y mezclas de los mismos. Dicha reacción necesita típicamente 30 minutos hasta 96 horas y se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo.

De acuerdo con la etapa "h" del método B un compuesto de fórmula 23 se transforma entonces en una

amida de fórmula (II) mediante la condensación con una amina apropiada. Resulta claro para el experto en la materia que esta reacción se puede llevar a cabo en diversas formas y condiciones de operación, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento, como por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo entre unos 30 minutos hasta unas 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de otro reactivo de acoplamiento como N-hidroxibenzotriazol. Alternativamente, esta misma reacción se lleva a cabo también, por ejemplo, mediante un método de anhídrido mezclado, usando un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente apropiado como por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, o N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre unos -30°C hasta temperatura ambiente.

Las etapas de "i" a "m" del método B se llevan a cabo respectivamente como se describe abajo.

De acuerdo con la etapa "i" del método B, un compuesto de fórmula (II)<sub>m</sub> reacciona con un cloruro de sulfonilo para rendir un compuesto de fórmula (II)<sub>n</sub>. Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base apropiada, como por ejemplo, piridina, N-metil morfolina, diisopropil etilamina, en el disolvente apropiado como piridina, diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo y durante un tiempo que varía entre aproximadamente 1 hora hasta unos 7 días.

De acuerdo con la etapa "j" del método B, un compuesto de fórmula (II)<sub>m</sub> reacciona con un cloroformiato para rendir un compuesto de fórmula (II)<sub>o</sub>. Dicha reacción se lleva a cabo en el disolvente apropiado, como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo que varía entre unos 30 minutos hasta unas 96 horas. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un neutralizador de protones oportuno, como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

De acuerdo con la etapa "m" del método B, un compuesto de fórmula (II)<sub>m</sub> reacciona con el isocianato apropiado para rendir una urea de fórmula (II)<sub>p</sub>. Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como diclorometano o tetrahidrofurano, normalmente a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo que varía entre unos 30 minutos hasta unas 96 horas.

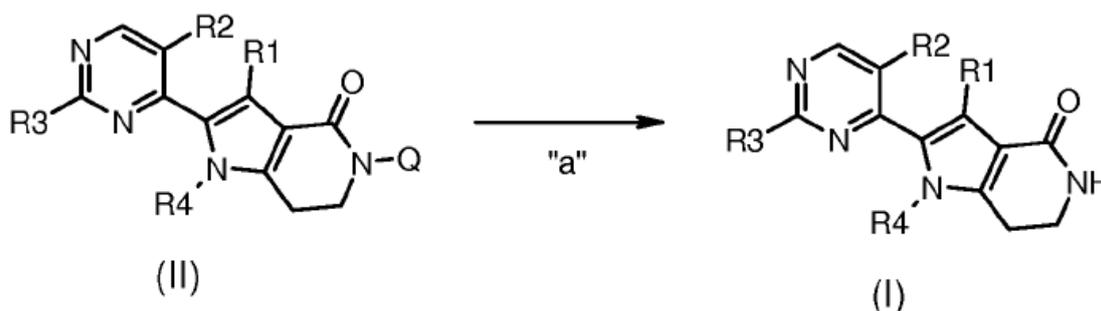
De acuerdo con la etapa "n" del método B, un compuesto de fórmula (II)<sub>s</sub> se puede transformar en un compuesto de fórmula (II)<sub>t</sub> por condensación con cualquier derivado de fórmula 15.

Resulta claro para el experto en la materia que esta reacción se puede llevar a cabo en diversas formas y condiciones de operación, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxiésteres. Como ejemplo, cuando W es un halógeno como cloruro, la reacción se realiza en un disolvente apropiado como por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida o similares a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo entre unos 30 minutos hasta unas 96 horas. La reacción se lleva a cabo en presencia de un neutralizador de protones oportuno, como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina. Cuando W es un grupo hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento, como por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, en un disolvente apropiado, como por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo entre unos 30 minutos hasta unas 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de otro reactivo de acoplamiento como N-hidroxibenzotriazol. Alternativamente, esta misma reacción se lleva a cabo también, por ejemplo, mediante un método de anhídrido mezclado, usando un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente apropiado como por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, o N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre unos -30°C hasta temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (II)<sub>k-t</sub> donde L<sub>2</sub> es CH=CH o C≡C obtenidos en las etapas "a" a "n" del método B, se pueden transformar en los correspondientes compuestos de fórmula (II)<sub>k'-t'</sub> donde L<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> por hidrogenación en presencia de un catalizador apropiado.

La reacción se puede llevar a cabo en diversas formas y condiciones de operación, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica, preferentemente esta reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, como por ejemplo metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor apropiado, como por ejemplo, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, a una temperatura entre 25 y 40°C, durante un tiempo que varía entre aproximadamente 1 hora y unas 96 horas. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, más a menudo paladio, el cual se puede usar como tal o soportado en carbono.

Método D



En el esquema anterior R1, R2, R3, R4 y Q son como se define arriba.

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I), el cual se describe en el método D, la desprotección de un compuesto de fórmula (II) obtenido en el método B se puede llevar a cabo en una variedad de formas de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica (Green, Theodora W. y Wuts, Peter G.M. – Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1999).

Preferentemente, cuando Q es un residuo t-butoxicarbonilo, se lleva a cabo en un disolvente apropiado como diclorometano o dioxano y en presencia de cantidades catalíticas de un ácido como ácido clorhídrico o trifluoroacético a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 90°C y durante un tiempo en el intervalo desde 1 hasta unas 24 horas.

Al preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquier variante del proceso, todas las cuales se encuentran dentro del alcance de la invención, grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida, los reactivos o los intermedios de los mismos, y los que pueden dar lugar a reacciones secundarias no deseadas, necesitan estar protegidos apropiadamente de acuerdo con técnicas convencionales.

Los materiales de partida del proceso objeto de la presente invención, que comprenden cualquier posible variante, así como cualquier reactivo de los mismos, son compuestos conocidos y si no están disponibles comercialmente se pueden preparar como se describe en la sección experimental.

## FARMACOLOGÍA

### Ensayos

#### Ensayo de proliferación celular in vitro

Células A375 de melanoma humano de crecimiento exponencial (con un B-RAF mutado) y células Mewo de melanoma humano (con B-Raf tipo salvaje) se sembraron y se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5%. Después de 24 horas, se añadieron al medio dosis escalares del compuesto y las células se incubaron durante 72 horas. Al final del tratamiento, se lavaron las células y se contaron. El número de células se determinó mediante un sistema de monitorización de adenosina trifosfato celular. La proliferación celular se comparó con las células control y se calculó la concentración de inhibición del 50% del crecimiento celular.

#### p-MAPK (T202/Y204) Ensayo ArrayScan

Células de melanoma humano A375 con un B-RAF mutado se siembran en placas de 384 pocillos recubiertas de poli-lisina (Matriz) a una densidad de 1000 células/pocillo con medio apropiado suplementado con FCS al 10% y se incuban durante 16-24 horas. Las células se tratan durante 1,5 o 2 horas con dosis crecientes de compuestos (dosis de partida 10 µm, factor de dilución 2,5). Al final del

tratamiento las células se fijan con p-formaldehído al 3,7% durante 15-30 min, después se lavan dos veces con D-PBS (80 µl/pocillo) y se permeabilizan con D-PBS que contiene Triton X-100 al 0,1% y BSA al 1% (Sigma-Aldrich) durante 15 minutos a temperatura ambiente (solución de tinción). A la solución de tinción se le añade anticuerpo monoclonal E10 (Cell Signaling, cat.# 9106) anti-fosfo-MAPK (T202/Y204) diluido 1:100 y se incuba durante 1 hora a 37°C. Tras eliminar la solución de anticuerpo primaria, se añade el anticuerpo secundario (Amersham) anti-ratón Cy<sup>TM</sup>2-conjugado (Green) se diluye 1:500 en solución de tinción que contiene 2 µg/ml de DAPI. La placa se incuba durante 1 hora a 37°C, se lava dos veces y después se lee con Cellomics' ArrayScan VTI (4 campos/pocillo, algoritmo CytoNucTrans).

El parámetro "MEAN\_RingAvgIntenCh2", el cual mide la intensidad de fluorescencia citoplasmática promedio asociada al tintado de p-MAPK, se presenta como resultado final.

Las mutaciones B-RAF, que constitutivamente activan la cinasa, se han identificado en la mayoría de melanomas y una gran fracción de carcinomas colo-rectales y papilares de tiroides. El crecimiento de las células con B-RAF activada depende estrictamente de la actividad de B-RAF. Dados los ensayos anteriores, los compuestos de fórmula (I) poseen una actividad remarcable en la inhibición de la proliferación celular, con valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 10 µM, más potente en la línea celular con B-Raf mutada (A375) que en la línea celular con el tipo salvaje de B-Raf (Mewo), como se presenta en la tabla siguiente.

En la misma tabla se presentan también los datos obtenidos con compuestos de fórmula (I) en el ensayo ArrayScan y demuestran la capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la ruta de transducción de señal controlada por la activación de B-RAF en la línea celular A375 con B-RAF mutada. Los valores de IC<sub>50</sub> son siempre inferiores a 10 µM y están de acuerdo con los valores de IC<sub>50</sub> obtenidos en el ensayo de proliferación en la misma línea celular, confirmando que la actividad anti-proliferativa de los compuestos se debe a la inhibición de la actividad de B-RAF.

Tabla 1. Proliferación y datos de Array Scan

Cpd. N°	Nombre	Proliferación		Array Scan
		A375 IC <sub>50</sub> (µM)	Mewo IC <sub>50</sub> (µM)	A375 IC <sub>50</sub> (µM)
2	2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona	6,09	7,91	>10
3	2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona	6,46	4,75	0,71

Por todo lo anterior, los compuestos novedosos de fórmula (I) de la invención parecen ser particularmente ventajosos en la terapia de enfermedades causadas por la actividad proteína cinasa desregulada, tales como el cáncer.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agentes aislados o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos tales como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con, por ejemplo, agentes anti-hormonales como anti-estrógenos, anti-andrógenos e inhibidores de la aromatasas, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes que dirigen microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes intercalantes o perjudiciales para el ADN, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasa, otros agentes anti-angiogénicos, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de la histona diacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

Si se formula como una dosis fija, tal combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito más adelante y otros agentes farmacéuticamente activos dentro de los intervalos aprobados de dosificación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada resulta inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, apropiados para la administración a mamíferos, p. ej. a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, y condiciones del paciente y vía de administración.

## ES 2 570 756 T3

5 Por ejemplo, una dosificación apropiada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar desde alrededor de 10 a alrededor de 1 g por dosis, desde 1 a 5 veces diarias. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej. oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o comprimidos recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o mediante inyecciones o infusiones intravenosas y/o intratecales y/o intraespinales.

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

15 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej., lactosa, sacarosa dextrosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina de metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no-tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, compresión, grageado, o recubrimiento con película.

20 25 Las dispersiones de líquidos para la administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones.

Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

30

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplo de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

35 La suspensión o las soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

40 Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente pueden estar en la forma de soluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas o pueden contener propilenglicol como portador.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. manteca de cacao, polietilenglicol, un surfactante de éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán o lecitina.

## 5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Para referencia sobre cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones. En referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos descritos aquí, u otros métodos, los cuales son bien conocidos en la técnica.

Las formas cortas y abreviaturas usadas aquí tienen el significado siguiente:

g (gramos)	mg (miligramos)
ml (mililitros)	mM (milimolar)
$\mu$ M (micromolar)	mmol (milimoles)
h (horas)	MHz (mega-hercios)
mm (milímetros)	Hz (hercios)
M (molar)	min (minutos)
mol (moles)	TLC (cromatografía de capa fina)
r.t. (temperatura ambiente)	TEA (trietilamina)
TFA (ácido trifluoroacético)	DMF (n,N-dimetil formamida)
DIPEA (N,N-diisopropil-N-etilamina)	DCM (diclorometano)
THF (tetrahidrofurano)	Hex (hexano)
MeOH (metanol)	DMSO (dimetilsulfóxido)
TIPS (triisopropilsililo)	bs (singulete ancho)
TBDMS (dimetil-terc-butilsililo)	Ac (acetilo)
BOC (terc-butiloxicarbonilo)	Ac <sub>2</sub> O (anhídrido acético)
NaH (hidruro sódico, 60% en aceite mineral)	ESI (ionización por electrospray)
TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)	

15 RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento en fase reversa)

Con el fin de ilustrar mejor la presente invención, sin suponer ninguna limitación a la misma, se indican los ejemplos siguientes.

20 Como se usan aquí, los símbolos y convenciones usadas en los procesos, los esquemas y los ejemplo son consistentes con aquellos usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.

25 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, del mejor grado y se usaron sin purificación. Los disolventes anhidros como DMF, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que involucran compuestos sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

Purificación general y métodos analíticos

30

La cromatografía flash se llevó a cabo en gel de sílice (Merck grado 9395, 60A).

35 Los espectros de masas por electrospray (ESI) se obtuvieron en un Finnigan LCQ Deca XP de trampa de iones. Los análisis de HPLC-UV-MS usado para evaluar la pureza del compuesto se llevaron a cabo combinando el instrumento MS de trampa de iones con el sistema HPLC Surveyor (Thermo Finnigan) equipado con un muestreador automático y un detector de matriz de diodos (detección UV 215-400 nm). El control del instrumento, la adquisición de datos y el procesado se llevaron a cabo usando el software Xcalibur 1.4 SR1 (Thermo Finnigan). La cromatografía HPLC se realizó a temperatura ambiente, y flujo de 1 ml/min, usando una columna Phenomenex Gemini NX C18 (4,6 x 50 mm, 3  $\mu$ m). La fase móvil A fue

## ES 2 570 756 T3

tampón acetato amónico 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetoneitrilo 95:5) y la fase móvil B fue tampón acetato amónico 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetoneitrilo 5:95); el gradiente fue de 0 a 100% de B en 7 minutos, manteniendo el 100% de B durante 2 minutos antes del equilibrio

5 Los datos de masa exacta ESI(+) se obtuvieron en un Waters Q-ToF Ultima directamente conectado con un micro HPLC 1100 Agilent como se describió previamente [M.Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun. Mass Spectrom. 2004, 18, 511-517].

10 Los tiempos de retención (HPLC r.t.) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan como relación m/z.

15 En caso necesario, los compuestos se han purificado mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 µm) utilizando un HPLC preparativo Waters 600 equipado con un detector PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZMD, ionización por spray de electrones, modo positivo. La fase móvil A fue agua-0,01% ácido trifluoroacético, y la fase móvil B fue acetoneitrilo. El gradiente de 10 a 90% de B en 8 minutos, manteniendo un 90% de B durante 2 minutos. Flujo de 20 mL/min. Como alternativa, la fase móvil A fue agua-0,1% NH<sub>3</sub>, y la fase móvil B fue acetoneitrilo. El gradiente de 10 a 100% de B en 8 minutos, manteniendo un 100% de B durante 2 minutos. Flujo de 20 mL/min.

20 La espectrometría <sup>1</sup>H-RMN se llevó a cabo en un Mercury VX 400 operando a 400,45 MHz equipado con una sonda de doble resonancia de 5 mm [<sup>1</sup>H (<sup>15</sup>N-<sup>31</sup>P)ID\_PFG Varian].

Ejemplo 9

25 2-[2-Amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (Cpd. n°2)

30 [(I), R1 = H, R2 = 3-hidroxifeniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = Me]

El compuesto precedente se preparó de acuerdo con los métodos B y D descritos a continuación.

Etapa a (Método B)

35 Éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

[(16), R4 = Me, Q = Boc]

40 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico [(1), Q = Boc] (2g, 6,07 mmol) en DMF seco (70 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (2,37 g, 7,29 mmol, 1,2 eq) seguido de yoduro de metilo (0,415 mL, 6,68 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en un volumen más pequeño, se diluyó con acetato de etilo (70 mL) y se lavó con agua (3 x 30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílica (DCM/MeOH 95/5) para obtener 1,75 g (84%) del producto deseado como sólido blanco.

50 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,09 min.

<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

55 HRMS (ESI) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 344,1717, encontrado 344,1707

Etapa b (Método B)

60 Éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-5-yodo-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

[(17), R4 = Me, Q = Boc]

65 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (1 g, 2,91 mmol) en DMF seco (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió trifluoroacetato de plata (643 mg, 2,91 mmol, 1 eq) seguido de yoduro (740 mg, 2,91 mmol, 1 eq) y se agitó la mezcla a 0°C durante 1,5 horas. Posteriormente se filtraron las sales de plata con una capa de Celite y se lavó exhaustivamente el Celite con acetato de etilo. La solución

## ES 2 570 756 T3

filtrada se evaporó a sequedad y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílica (DCM/EtOH 96:4) para dar 840 mg del compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (62%).

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,82 min.

$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 8,57 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,99 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,98 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  470,0684, encontrado 470,0703

Etapa d (Método B): éster terc-butílico del ácido 2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

[(II)s,  $\text{L}_2'$  =  $\text{C}\equiv\text{C}$ , Q = Boc, R4 = Me]

Se suspendió éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-5-yodo-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (100 mg, 0,213 mmol) en acetonitrilo seco (1,5 mL) en un tubo Pirex seco con tapón roscado. Se añadió TEA (0,5 mL) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. A continuación se añadió 3-etinilfenol (0,046 mL, 0,426 mmol, 2 eq) seguido de yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,11 mmol, 0,05 eq) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8 mg, 0,011 mmol, 0,05 eq). Se cerró el tubo y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró el sólido y se lavó con acetonitrilo y éter. A continuación se lavó el sólido en filtro con una mezcla de agua/metanol 9:1 (2 mL) y se secó bajo alto vacío a 50 °C durante dos horas. Se obtuvieron 50 mg del producto deseado como un sólido beige (51%).

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 6,07 min.

$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 9,65 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 6,89 (dt,  $J$  = 1,1, 7,7 Hz, 1 H), 6,77-6,83 (m, 2 H), 4,00 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,99 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  460,1980, encontrado 460,1981.

Operando de forma análoga se obtuvieron los siguientes intermedios Boc-protectados:

Éster terc-butílico del 2-(2-amino-5-feniletinil-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

[(II)k,  $\text{L}_2'$  =  $\text{C}\equiv\text{C}$ , Q = Boc, R4 = Me]

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 6,73 min.

$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 8,48 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 – 7,51 (m, 5H), 7,13 (s, 2H), 4,01 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,00 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  444,2030, encontrado 444,2042.

Éster terc-butílico del 2-[2-amino-5-(3-amino-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

[(II)m,  $\text{L}_2'$  =  $\text{C}\equiv\text{C}$ , Q = Boc, R4 = Me]

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 6,01 min.

$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 8,43 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 7,03 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1 H), 6,69 (t,  $J$  = 1,8 Hz, 1 H), 6,62 (dt,  $J$  = 1,2, 7,5 Hz, 1 H), 6,58 (ddd,  $J$  = 1,0, 2,3, 8,1 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,01 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,00 (t,  $J$  = 6,3 Hz, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

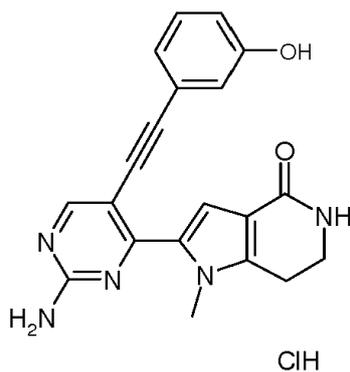
HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  459,2139, encontrado 459,2136.

Etapa a (Método D)

Clorhidrato de 2-[2-Amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

[(I), R1 = H, R2 = 3-hidroxifeniletinil, R3 =  $\text{NH}_2$ , R4 = Me]

ES 2 570 756 T3



Se suspendió éster terc-butílico del ácido 2-[2-Amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-5-carboxílico (22 mg, 0,048 mmol) en dioxano (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,120 mL, 0,48 mmol, 10 eq). Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente se evaporó la suspensión a sequedad, se resuspendió en metanol y se evaporó de nuevo a sequedad (3 x 2 mL). El producto deseado se obtuvo como clorhidrato (21 mg, sólido amarillo).

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,55 min.

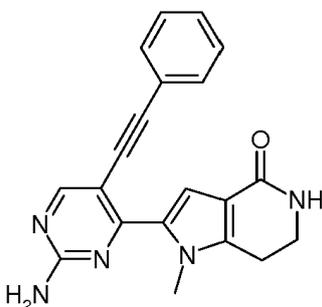
$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )(señales seleccionadas)  $\delta$  = 9,70 (señal ancha, 1H), 8,46 (s, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,20 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1H) 7,15 (señal ancha, 1H) 6,92 (ddd,  $J$  = 1,0, 1,2, 7,7 Hz, 1H) 6,83 – 6,85 (m, 1H) 6,80 (ddd,  $J$  = 1,0, 2,3, 8,2 Hz, 1H) 3,87 (s, 3H) 3,43 – 4,50 (m, 2H) 2,91 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  360,1455, encontrado 360,1468.

Operando de forma análoga se sintetizaron los siguientes compuestos:

Clorhidrato de 2-(2-Amino-5-feniletinil-pirimidin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

[(I),  $R_1$  = H,  $R_2$  = feniletinil,  $R_3$  =  $\text{NH}_2$ ,  $R_4$  = Me]



HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,97 min.

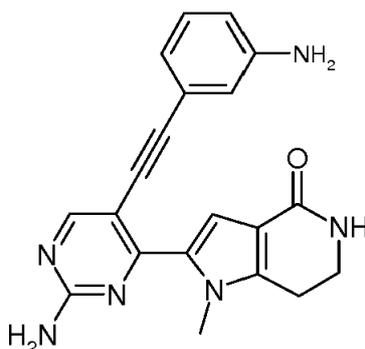
$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )(señales seleccionadas)  $\delta$  = 8,49 (s, 1H), 7,62 (s, 1H) 7,48 – 7,52 (m, 2H), 7,38 – 7,46 (m, 3H), 7,18 (señal ancha, 1H), 3,87 (s, 3H) 3,46 (m, 2H) 2,91 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344,1506, encontrado 344,1498.

2-(2-Amino-5-feniletinil-pirimidin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona

[(I),  $R_1$  = H,  $R_2$  = 3-aminofeniletinil,  $R_3$  =  $\text{NH}_2$ ,  $R_4$  = Me]

ES 2 570 756 T3



El crudo se trató con amoníaco 7N en metanol y se evaporó a sequedad. La base libre se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílica (DCM/EtOH/NH<sub>3</sub> en MeOH 90:10:1)(80% de rendimiento).

5

<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)(señales seleccionadas) δ = 8,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,96 – 7,07 (m, 3H) 6,72 (t, J = 1,8 Hz, 1H) 6,62 (dt, J = 1,2, 7,5 Hz, 1H) 6,57 (ddd, J = 1,0, 2,3, 8,1 Hz, 1H) 5,17 (s, 2H) 3,85 (s, 3H) 3,44 (td, 2H) 2,89 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

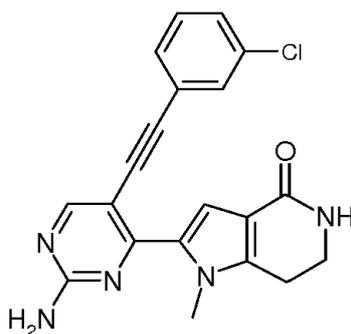
10

HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 359,1615, encontrado 359,1618.

2-[2-Amino-5-(3-cloro-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

[(I), R1 = H, R2 = 3-aminofeniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = Me]

15



HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,49 min.

20

<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)(señales seleccionadas) δ = 8,45 (s, 1H), 7,50 – 7,51 (m, 1H), 7,46 (s, 1H) 7,41 – 7,47 (m, 3H), 7,12 (señal ancha, 3H), 3,85 (s, 3H) 3,45 (td, J = 2,4, 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

25

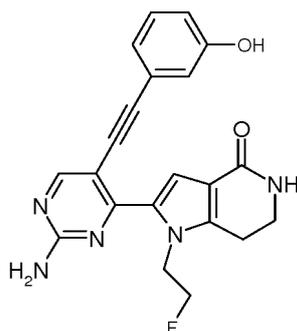
HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 378,1116, encontrado 378,1112.

Ejemplo 10

2-[2-Amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (Cpd. n.º 3)

30

[(I), R1 = H, R2 = 3-hidroxifeniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = 2-fluoroetil]



El compuesto precedente se preparó de acuerdo con los métodos B y D como se describe a continuación.

5 Etapa b (Método B)

Éster terc-butílico del ácido 2-(2-Amino-5-yodo-pirimidin-4-il)-1-(2-fluoro-etil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

10 [(17), R4 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, Q = Boc]

15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-piridin-4-il)-1-(2-fluoro-etil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridina-5-carboxílico (100 mg, 0,266 mmol) en DMF seco (3 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trifluoroacetato de plata (59 mg, 0,266 mmol, 1 eq), seguido de yodo (68 mg, 0,266 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó 0°C durante 1 hora. Se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Las sales de plata se filtraron con una capa de Celite y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (4 x 5 mL), se seco con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se trató con DCM/MeOH 1:1 (2 mL), se filtró y secó bajo alto vacío a 40°C durante 2 horas. Se obtuvieron 100 mg del producto deseado como un sólido amarillo (75% rendimiento).

20 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 5,82 min.

<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,58 (s, 1H), 7,06 (s, 1H) 6,87 (s, 2H), 4,56 – 4,76 (m, 2H), 4,38 – 4,53 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

25 HRMS (ESI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FIN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 502,0746, encontrado 502,0739.

Etapa d (Método B)

30 Éster terc-butílico del ácido 2-[2-Amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

[(11)k, L<sub>2</sub> = C≡C, Q = Boc, R4 = 2-fluoroetil]

35 Se suspendió éster terc-butílico del ácido 2-(2-Amino-5-yodo-pirimidin-4-il)-1-(2-fluoro-etil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (95 mg, 0,190 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió TEA (0,265 mL, 1,9 mmol, 10 eq) seguidos de 3-etinilfenol (0,041 mL, 0,380 mmol, 2 eq) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos. A continuación se añadieron yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,010 mmol, 0,05 eq) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7 mg, 0,010 mmol, 0,05 eq) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró el sólido y se lavó con acetonitrilo (1 mL), una mezcla de agua/metanol 9:1 (2 mL) y éter (2 mL). Después de secar bajo alto vacío a temperatura ambiente durante 2 horas se obtuvieron 58 mg del producto deseado como un sólido beige (62%).

45 HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,27 min.

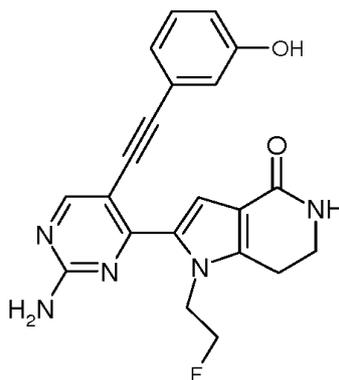
<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,93 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,7 Hz, 1H), 6,77 – 6,85 (m, 2H), 4,66 – 4,89 (m, 4H), 4,00 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

50 HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 492,2042, encontrado 492,2035.

Etapa a (Método D)

55 2-[2-Amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

[(1), R1 = H, R2 = 3-hidroxifeniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = 2-fluoroetil]



Se suspendió éster terc-butílico del ácido 2-[2-Amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (55 mg, 0,112 mmol) en dioxano seco (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,280 mL, 1,12 mmol, 10 eq). Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente se filtró el sólido y se lavó con éter etílico. Después de secar bajo alto vacío a 50°C durante 3 horas, se obtuvo el producto deseado como clorhidrato (41 mg, sólido amarillo).

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,75 min.

$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 9,63 (señal ancha, 1H), 8,47 (s, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 – 7,32 (señal ancha, 3H), 6,95 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,7 Hz, 1H), 6,85 – 6,87 (m, 1H), 6,81 (ddd, J = 0,9, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,69 – 4,87 (m, 4H), 3,38 – 3,47 (m, 2H), 2,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,1518, encontrado 392,1533.

Ejemplo 11

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea

[(I),  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = 3$ -[3-(4-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil,  $\text{R}_3 = \text{NH}_2$ ,  $\text{R}_4 = \text{metil}$ ]

El compuesto precedente se preparó de acuerdo con los Métodos B y D como se describe a continuación.

Etapa j (Método B): Éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-5-{3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-feniletinil}-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

[(II)p,  $\text{L}_2 = \text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Me}$ ,  $\text{R}_5' = 4$ -trifluorometilfenil, Q = Boc]

Se suspendió éster terc-butílico del ácido 2-[2-amino-5-(3-amino-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 9) (98 mg, 0,214 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM/dioxano (4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 4-trifluorometilfenilisocianato (0,033 mL, 0,235 mmol, 1,1 eq) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de una adición suplementaria de 4-trifluorometilfenilisocianato (0,010 mL, 0,071 mmol, 0,33 eq) se dejó la reacción agitando durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se recogió el residuo en metanol y se evaporó a sequedad (2 x 2 mL). Se recogió en éter etílico (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró el sólido y se lavó con éter etílico. Después de secar a 40 °C bajo vacío durante 2 horas, se obtuvieron 117 mg del producto deseado como un sólido blanquecino (85%).

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 7,90 min.

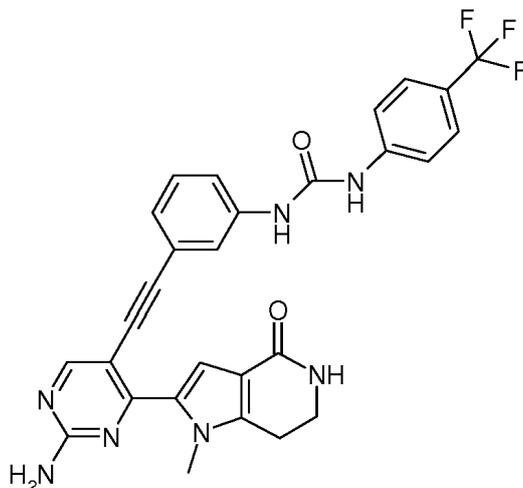
$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 9,13 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,60 - 7,71 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,11 (dt, J = 1,3, 7,5 Hz, 1H) 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 3,85 (s, 3H) 3,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 1,45 (s, 9H).

HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  646,2384, encontrado 646,2388.

Etapa a (Método D)

1-{3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]-fenil}-3-(4-

trifluorometil-fenil)-urea

[(I), R1 = H, R2 = 3-[3-(4-trifluorometilfenil)ureido]feniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = metil]

5

Se suspendió éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-5-[3-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-feniletinil]-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (115 mg, 0,178 mmol) en dioxano seco (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución HCl 4N en dioxano (0,450 mL, 1,8 mmol, 10 eq). Después de agitar durante 3 horas temperatura ambiente se evaporó la mezcla a sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílica (DCM/EtOH/NH<sub>3</sub> 7M en metanol 95:5:1). Se obtuvieron 68 mg del producto deseado (70%), parte del cual se suspendió en una mezcla DCM/EtOH 1:1 y se agitó durante 10 minutos. Se filtró el sólido y se secó a 45°C bajo alto vacío, obteniendo 30 mg de un sólido blanco.

15

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 6,38 min.

<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,16 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 4H), 7,62 - 7,63 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 0,9, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,14 (m, 2H), 7,08 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,46 (td, J = 2,6, 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

20

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 546,1860, encontrado 546,1853.

Ejemplo 12

25

N-[3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

[(I), R1 = H, R2 = 3-(2,5-difluorobencenosulfonilamino)feniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = metil]

30

El compuesto precedente se preparó de acuerdo con los métodos B y D como se describe a continuación.

Etapa i (Método B)

35

Éster terc-butílico del ácido 2-{2-amino-5-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-fenil-etinil]-pirimidin-4-il}-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]-piridin-5-carboxílico

[(II)n, R1 = H, R2 = 3-(2,5-difluorobencenosulfonilamino)feniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = metil, Q = Boc]

40

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 2-(2-amino-5-feniletinil-pirimidin-4-il)-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (preparado como se describe en el Ejemplo 9) (96 mg, 0,210 mmol) en piridina seca (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (0,039 mL, 0,226 mmol, 1,07 eq) y N-metilmorfolina (0,030 mL, 0,272 mmol, 1,3 eq) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo se recogió en DCM (10 mL), se lavó con agua (3 x 3 mL) y salmuera (3 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad.

45

Etapa a (Método D)

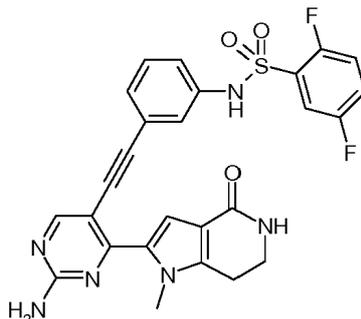
50

N-[3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]-fenil]-2,5-

## ES 2 570 756 T3

difluoro-bencensulfonamida

[(I), R1 = H, R2 = 3-(2,5-difluorobencensulfonilamino)feniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = metil]



5

Se suspendió el producto crudo del éster terc-butílico del ácido 2-{2-amino-5-[3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-fenil-etinil]-pirimidin-4-il}-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]-piridin-5-carboxílico en dioxano seco (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,550 mL, 2,1 mmol, 10 eq). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se evaporó la mezcla a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílica (DCM/EtOH/NH<sub>3</sub> 7M en metanol 92:7:1). El producto purificado se suspendió en DCM y se agitó durante 10 minutos. Se filtró el sólido y se secó a 45 °C bajo alto vacío, obteniendo 20 mg de un sólido amarillo pálido (18%).

10

15

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,45 min.

20

<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 1H), 7,46 - 7,63 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,20 (m, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

20

HRMS (ESI) calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 535,1359, encontrado 535,1346.

25

Ejemplo 13

25

Éster 3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]-fenílico del ácido tiofeno-2-carboxílico

30

[(I), R1 = H, R2 = 3-(tiofeno-2-carboniloxi)feniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = metil]

30

El compuesto precedente se preparó de acuerdo con los Métodos B y D tal y como se describe a continuación.

35

Etapa n (Método B): Éster terc-butílico del ácido 2-{2-amino-5-[3-(tiofeno-2-carboniloxi)-feniletinil]-pirimidin-4-il}-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico

40

[(II)t, L<sub>2</sub> = C≡C, R4 = Me, R5 = 2-tiofenil, Q = Boc]

40

A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-carboxílico (0,087 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en el Ejemplo 9) en un 1 mL de THF seco bajo atmósfera de argón, se añadió a temperatura ambiente cloruro de 2-tiofeno-carbonilo (0,19 mmol, 2,2 eq) y DIPEA (0,13 mmol, 1,5 eq). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente se evaporó el disolvente. El producto se cristalizó mediante reflujo en acetato de etilo y enfriando lentamente hasta temperatura ambiente para rendir 22 mg de un sólido blanco con un 45% de rendimiento.

45

50

<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,44 (s, 9H), 3,00 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,86 (s, 3H), 4,00 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,08 (m, 1H), 7,18 (bs, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 4H), 7,51 (m, 1H) 7,56 (s, 1H) 8,05 (dd, 1H, J = 3,8 y 1,3 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 5,0 y 1,3 Hz), 8,49 (s, 1H).

50

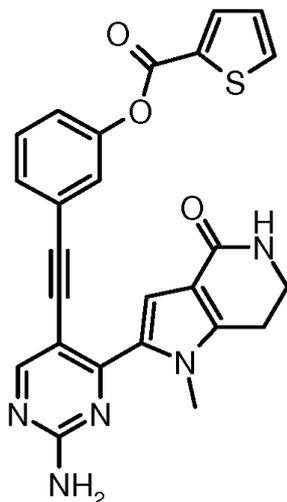
Etapa a (Método D)

55

Éster 3-[2-Amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]-fenílico del ácido tiofeno-2-carboxílico

55

[(I), R1 = H, R2 = 3-(tiofeno-2-carboniloxi)feniletinil, R3 = NH<sub>2</sub>, R4 = metil]



5 A una solución del material de partida (0,04 mmol, 1 eq) en 0,8 mL de dioxano se añadieron a temperatura ambiente 10 equivalentes de HCl 4M en dioxano. Después de agitar 2 h se evaporó el disolvente para rendir un sólido blanco con un 90% de rendimiento.

HPLC (254 nm):  $R_t$ : 5,78 min.

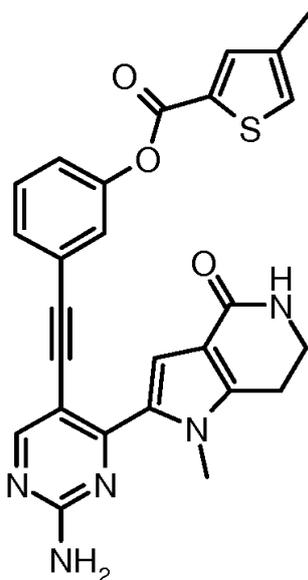
10  $^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 2,90 (t, 2H,  $J$  = 6,7 Hz), 3,45 (t, 2H,  $J$  = 6,7 Hz), 3,87 (s, 3H), 7,15 (bs, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H,  $J$  = 3,8 y 1,3 Hz), 8,12 (dd, 1H,  $J$  = 5 y 1,3 Hz), 8,49 (dd, 1H,  $J$  = 5 y 1,3 Hz).

15 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  470,1282, encontrado 470,1292.

Operando de forma análoga se sintetizaron los siguientes compuestos.

20 Éster 3-[2-amino-4-(1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)-pirimidin-5-iletinil]-fenílico del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico

[(I),  $\text{R}_1$  = H,  $\text{R}_2$  = 3-(4-metiltiofeno-2-carboniloxi)feniletinil,  $\text{R}_3$  =  $\text{NH}_2$ ,  $\text{R}_4$  = metil]



25 HPLC (254 nm):  $R_t$ : 6,14 min.

$^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 2,31 (s, 3H), 2,90 (t, 2H,  $J$  = 6,8 Hz), 3,45 (t, 2H,  $J$  = 6,8 Hz), 3,87 (s, 3H), 7,14 (bs, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H,  $J$  = 1,6 y 0,3 Hz), 8,49 (s, 1H).

## ES 2 570 756 T3

HRMS (ESI) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 484,1438, encontrado 484,1420.

Ejemplo 14

5

2-{2-Amino-5-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]pirimidin-4-il}-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

[(I), R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 2-(3-hidroxifenil)-etil, R<sub>3</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> = metil]

10

El compuesto precedente se preparó de acuerdo con los Métodos B y D como se describe a continuación.

Éster terc-butílico del ácido 2-{2-amino-5-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]pirimidin-4-il}-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico

15

[(II)s', L<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, A = O, R<sub>5</sub> = H, R<sub>4</sub> = Me, Q = Boc]

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)pirimidin-4-il]-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (obtenido como se describe en el Ejemplo 9) (25 mg, 0,054 mmol) en metanol (25 mL) y se sometió a la disolución a una hidrogenación continuada en un aparato H-Cube equipado con un cartucho de Pd/C 10% (1 atm de hidrógeno, 40°C, flujo: 1 mL/min). La solución se evaporó a sequedad y el crudo del producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílica (DCM/EtOH 95:5). Se obtuvo éster terc-butílico del ácido 2-{2-amino-5-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]pirimidin-4-il}-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico como un sólido blanco (19 mg, 76%).

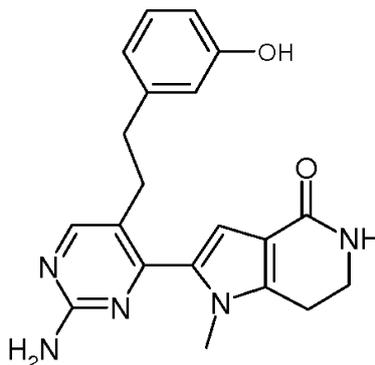
25

Etapa a (Método D)

2-{2-Amino-5-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]pirimidin-4-il}-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

30

[(I), R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 2-(3-hidroxifenil)-etil, R<sub>3</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> = metil]



35

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 2-{2-amino-5-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]pirimidin-4-il}-1-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-carboxílico (19 mg, 0,041 mmol) en dioxano seco (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,100 mL, 0,410 mmol, 10 eq). Después de agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente se evaporó la suspensión a sequedad, se recogió con metanol y se evaporó a sequedad (3 x 2 mL). El residuo se diluyó con éter etílico y se evaporó a sequedad (3 x 2 mL). Después de agitar a 40°C bajo alto vacío durante 3 horas, se obtuvo el producto deseado en forma de clorhidrato (20 mg, sólido amarillo).

40

HPLC (254 nm): R<sub>t</sub>: 4,01 min.

45

<sup>1</sup>H-NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,25 (señal ancha, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,23 (señal ancha, 1H), 7,04 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,52 - 6,61 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,88 - 3,00 (m, 4H), 2,74 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

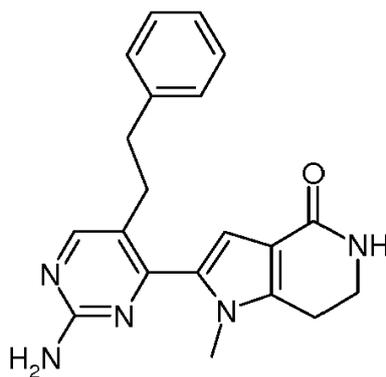
HRMS (ESI) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 364,1768, encontrado 364,1785.

50

Operando de forma análoga se sintetizaron los siguientes compuestos:

2-(2-Amino-5-feniletinil-pirimidin-4-il)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

[(I), R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 2-fenil-etil, R<sub>3</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> = metil]



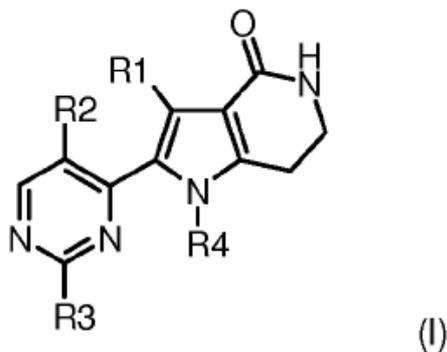
HPLC (254 nm):  $R_t$ : 4,66 min.

5  $^1\text{H-NMR}$  (401 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 8,15 (s, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,10 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,40 - 3,45 (m, 2H), 2,81 - 2,90 (m, 4H), 2,75 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H).

10 HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,1819, encontrado 348,1822.

## REIVINDICACIONES

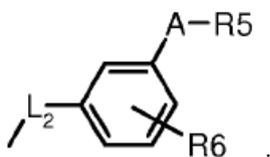
1. Compuesto de fórmula (I)



5 donde

10 R1 es hidrógeno;

R2 es R2', donde R2' es



R3 es NH<sub>2</sub>,

15 donde

L<sub>2</sub> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH o C≡C;

20 A es un enlace directo, O, OCH<sub>2</sub>, OCO, CON(Y), CON(Y)O, CON(Y)N(Y), CON(Y)SO<sub>2</sub>, N(Y), N(Y)CO, N(Y)SO<sub>2</sub>-, N(Y)CON(Y), N(Y)CSN(Y), N(Y)CON(Y)N(Y), N(Y)COO, N(Y)CON(Y)SO<sub>2</sub> o N(Y)SO<sub>2</sub>N(Y);

Y es hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

25 R5 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

30 R6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R4 un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y heterociclilo;

y sales farmacéuticamente aceptables.

35 2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, donde:

L<sub>2</sub> es C≡C;

40 A es -N(Y)CON(Y)-, donde Y es hidrógeno; y

R5 es un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre heterociclilo, arilo y heteroarilo.

45 3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, donde:

L<sub>2</sub> es C≡C;

A es -O-; y o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación

50 R5 es hidrógeno.

4.Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo consistente en:

5 2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona;

10 2-[2-amino-5-(3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-(2-fluoro-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona;

2-[2-amino-5-(4-fluoro-3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona;

15 2-[2-amino-5-(3-fluoro-5-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona;

2-[2-amino-5-(3-cloro-5-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona, y

20 2-[2-amino-5-(4-cloro-3-hidroxi-feniletinil)-pirimidin-4-il]-1-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona.

25 5.Un método in vitro para la inhibición de la actividad de la familia de proteínas RAF que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

30 6.Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

7.Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende también uno o varios agentes quimioterapéuticos.

35 8.Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas del mismo como se define en la reivindicación 6 y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticancerígena.

40 9.Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.

45 10.Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método del tratamiento contra el cáncer.