

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 630**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 207/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2010 PCT/EP2010/066241**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11054714**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2010 E 10774186 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2496570**

54 Título: **Proceso para la preparación de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1h-pirrol-3-carboxamidas**

30 Prioridad:

04.11.2009 EP 09175063

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

12.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**D'ANELLO, MATTEO y
RE, MARCO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 593 630 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

Proceso para la preparación de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aryl-1H-pirrol-3-carboxamidas

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aryl-1H-pirrol-3-carboxamidas y a los compuestos intermedios útiles de dicho proceso.

- 5 El documento WO2007110344 describe y reivindica heteropentaciclos, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento del cáncer y los trastornos de proliferación celular.

Dichos compuestos están dotados de actividad de inhibición de proteína cinasa y, más particularmente, actividad de inhibición de Cdc7 o Cdc7/Cdks.

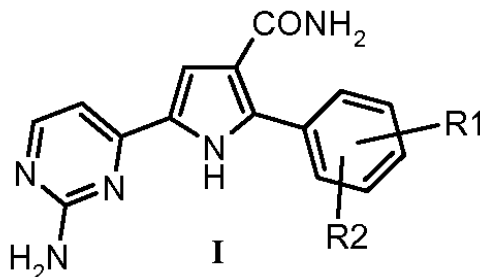
- 10 Más específicamente, los compuestos preparados de acuerdo con esta invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres y trastornos proliferativos celulares.

Los compuestos también pueden ser activos como inhibidores de otras proteínas cinasas y de este modo ser eficaces en el tratamiento de trastornos asociados con otras proteínas cinasas.

- 15 Estos compuestos, y los análogos de los mismos, se pueden preparar de acuerdo con un proceso químico conocido que comprende, esencialmente, la reacción de condensación entre un derivado de ácido carboxílico, bien con una forma activada de amoníaco, o con una amina para rendir la amida deseada. Dicho derivado de ácido carboxílico, a su vez, se prepara de acuerdo con un procedimiento que comprende el acoplamiento de una halocetona con un beta-cetoéster, una reacción de Hantzsch y una hidrólisis. Para referencia, este proceso se describe en la solicitud de patente WO2007110344 mencionada anteriormente.

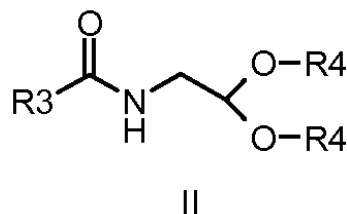
- 20 A este respecto, ahora hemos encontrado sorprendentemente que dichos compuestos heteropentacíclicos se pueden preparar ventajosamente mediante un proceso que permite obtener los productos deseados con rendimientos mayores.

Por consiguiente, es un primer objeto de la presente invención un proceso para la preparación de una 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aryl-1H-pirrol-3-carboxamida de fórmula (I):

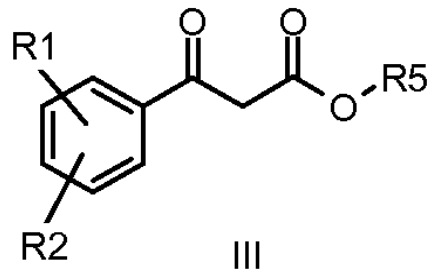


- 25 donde R1 y R2 independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo, arilo o grupo nitro, cuyo proceso comprende:

a) acoplamiento de un acetal de fórmula (II)

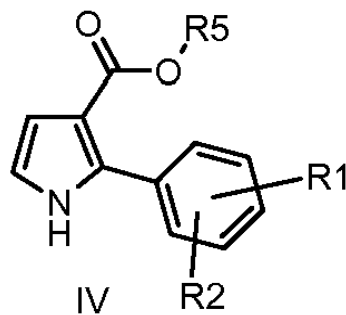


- 30 donde R3 es alquilo C₁-C₆ y ambos R4 son independientemente alquilo C₁-C₆ o tomados juntos son una cadena alquilenos con 2 o 3 átomos de carbono y forman un acetal cíclico, con un beta-cetoéster o una sal del mismo de fórmula (III):



donde R1 y R2 son como se define arriba y R5 es alquilo C₁-C₆, primero bajo condiciones ácidas y después bajo condiciones nucleofílicas;

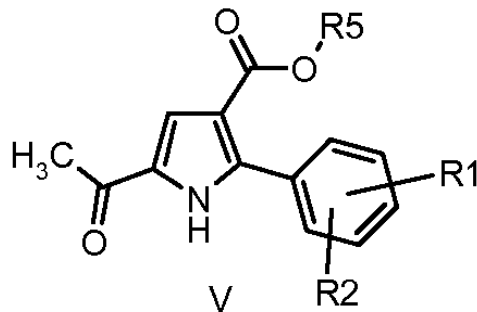
b) acetilación del compuesto resultante de la fórmula (IV):



5

donde R1, R2 y R5 son como se define arriba, con un haluro de acetilo o anhídrido de acetilo en presencia de un ácido de Lewis;

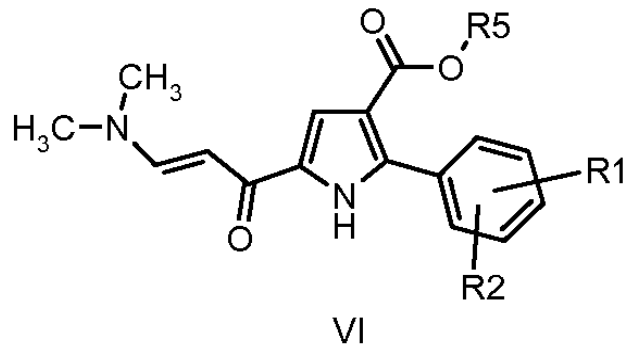
c) reaccionando el compuesto resultante de fórmula (V):



10

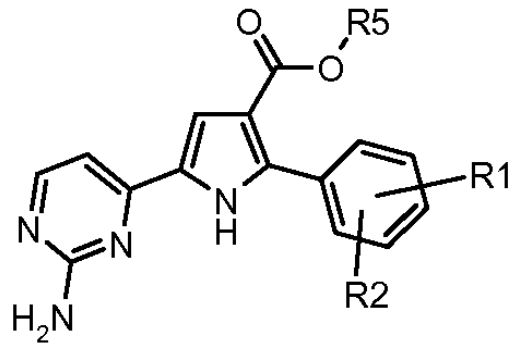
donde R1, R2 y R5 son como se define arriba, con un dialquil acetal C₁-C₆ de N,N-dimetilformamida;

d) reacción de la enaminona resultante de fórmula (VI):



donde R1, R2 y R5 son como se define arriba, con guanidina o una sal de la misma;

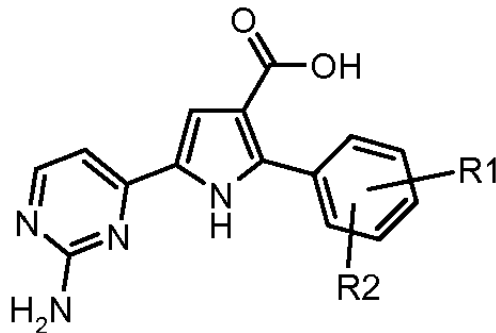
e) hidrolizando el grupo éster carboxílico del compuesto resultante de fórmula (VII):



VII

donde R1, R2 y R5 son como se define arriba;

f) condensación del grupo ácido carboxílico del compuesto resultante de fórmula (VIII):



VIII

- 5 donde R1 y R2 son como se define arriba, con una forma de amoníaco, para rendir la carboxamida de fórmula (I) como se define arriba; y, si se desea, convirtiéndola en una sal farmacéuticamente aceptable.

Cualquier intermedio y/o los compuestos finales se pueden aislar y purificar usando procedimientos convencionales, por ejemplo cromatografía y/o cristalización y formación de sal.

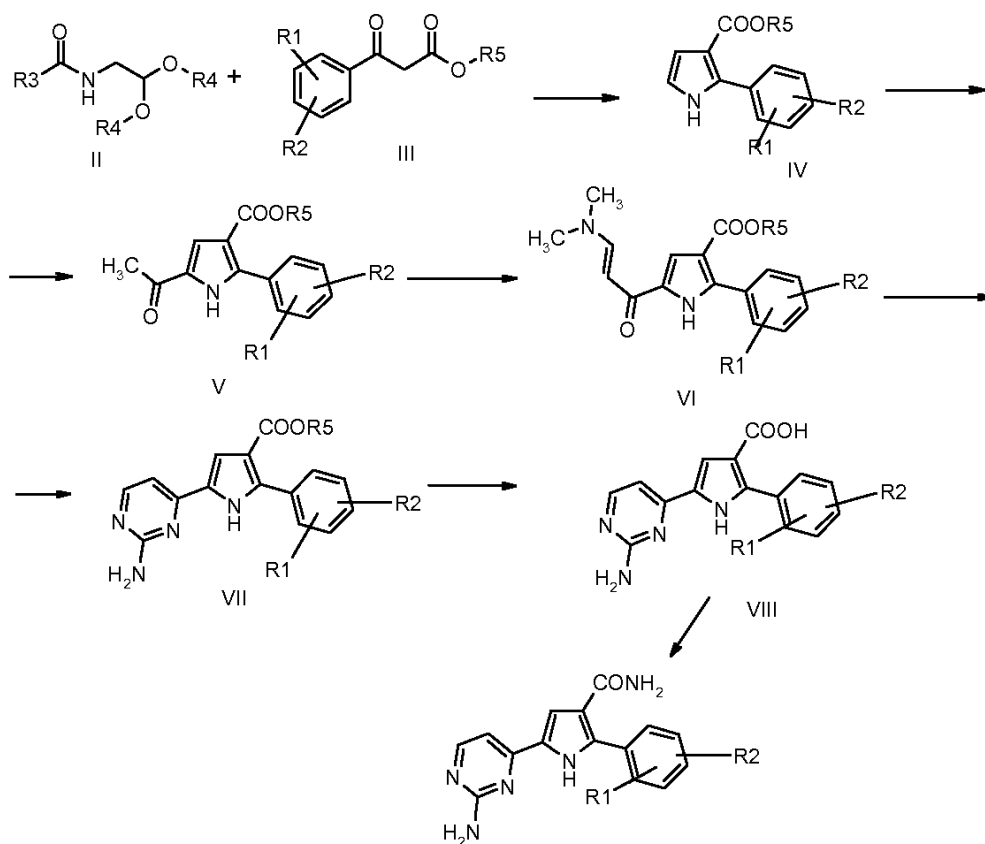
- 10 Las carboxamidas de fórmula (I) como se definen arriba se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables.

Las carboxamidas de fórmula (I) como se definen arriba, o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, se pueden formular a continuación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica.

El nuevo proceso se muestra en el Esquema 1.

15

Esquema 1



donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba.

Además, otro objeto de la presente invención son varios compuestos intermedios útiles.

5 En la presente especificación, los términos

“halógeno” se refieren a bromo, cloro, yodo o fluoro, más preferentemente cloro o fluoro;

“alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono;

este término se ejemplifica mediante grupos como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares;

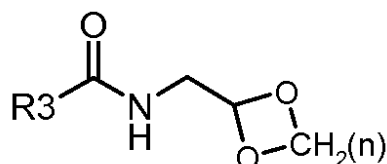
10 “alcoxi C₁-C₆” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno; este término se ejemplifica mediante grupos como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, y similares;

15 “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono con anillos cíclicos sencillos o múltiples que incluyen, a modo de ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares;

“arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono con un anillo simple (p. ej. fenilo) o anillos múltiples condensados (p. ej. naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden ser o no aromáticos (p. ej. 2-benzoxazolina, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo, y similares) suponiendo que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático; los arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo; en el nombre de los compuestos de fórmula I, arilo es un fenilo sustituido con R₁ y R₂ como se define arriba;

20 “nitro” se refiere al grupo -NO₂;

“acetal cíclico” se refiere a un compuesto de fórmula (II) como se define arriba, donde R3 es alquilo C₁-C₆ y ambos R4 tomados juntos son una cadena alquilenos con 2 a 3 átomos de carbono, es decir:



donde R3 es como se define arriba y n es 2 o 3.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) preparados con el proceso de la presente invención son los compuestos donde R1 y R2 independientemente representan hidrógeno, grupos metilo o átomos de flúor o cloro, más preferentemente R1 y R2 son ambos átomos de cloro, incluso más preferentemente R1 y R2 están en las posiciones 2, 6 en el anillo de benceno.

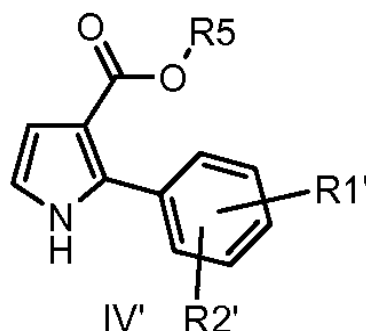
Los compuestos específicos preferidos de fórmula (I) son los compuestos listados abajo:

- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde R1 y R2 son átomos de cloro.

El compuesto más preferido de fórmula (I) es la amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

Como se indica arriba, la presente invención proporciona también un compuesto intermedio de fórmula (IV)':

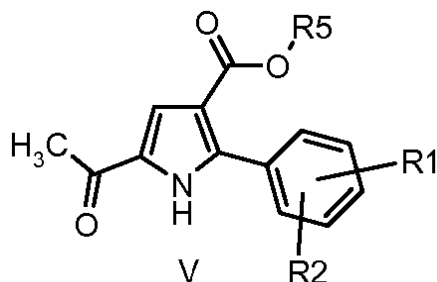


25

donde R1' y R2' son átomos de halógeno y R5 es como se define arriba.

Un compuesto intermedio de fórmula (IV) como se define arriba se prepara mediante acoplamiento de un acetal dialquílico de fórmula (II) como se define arriba con un beta-cetoéster o una sal del mismo de fórmula (III) como se define arriba, primero bajo condiciones ácidas y después bajo condiciones nucleofílicas. La presente invención proporciona también un compuesto intermedio de fórmula (V):

30

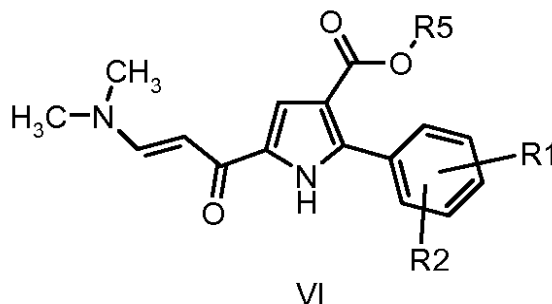


donde R1, R2 y R5 son como se define arriba.

Un compuesto intermedio de fórmula (V) como se define arriba se prepara mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) como se define arriba con un haluro de acetilo o anhídrido acético en presencia de un ácido de

Lewis.

Se proporciona también una enaminona intermedia de fórmula (VI):



donde R1, R2 y R5 son como se define arriba.

- 5 Una enaminona intermedia de fórmula (VI) como se define arriba se prepara mediante las etapas de la a) a la c) como se definen arriba.

Una enaminona intermedia de fórmula (VI) como se define arriba se prepara también mediante la reacción del compuesto de fórmula (V) como se define arriba con un acetal dialquílico de N,N-dimetilformamida.

- 10 De acuerdo con la etapa a) el acoplamiento de un acetal dialquílico de fórmula (II) con un beta-cetoéster o una sal del mismo de fórmula (III) para rendir un compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo bajo condiciones ácidas fuertes, p. ej. usando ácido trifluoroacético (TFA) como disolvente. Preferentemente, el beta-cetoéster es una sal, más preferentemente el beta-cetoéster es una sal de imidazol. La reacción se puede llevar a cabo desde una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, preferentemente a una temperatura entre temperatura ambiente y 60 °C. Después, la mezcla de reacción se trata bajo condiciones nucleofílicas en una solución hidroalcohólica, p. ej. etanol/hidróxido sódico.

De acuerdo con la etapa b) la acetilación de un compuesto de fórmula (IV) para rendir el correspondiente derivado acetilado de fórmula (V) se lleva a cabo con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo tricloruro de aluminio o tetracloruro de titanio a una temperatura desde -5 °C hasta temperatura ambiente en un disolvente orgánico, p. ej. diclorometano. Una reacción similar se describe en *J. Het. Chem.* 1983, 20, 61.

- 20 De acuerdo con la etapa c) la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un acetal dialquílico de N,N-dimetilformamida, por ejemplo el acetal dimetilo o acetal de diisopropilo, se puede llevar a cabo desde una temperatura entre temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde 60° hasta 100 °C, en un disolvente orgánico tal como, p. ej. dioxano. Una transformación análoga se describe, por ejemplo, en *Heterocycles* 1998, 47, 689.

- 25 De acuerdo con la etapa d) la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con guanidina o una sal de la misma se puede llevar a cabo a una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. Preferentemente la sal de guanidina es clorhidrato o carbonato. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura desde 60 °C hasta reflujo, en un disolvente orgánico como, p. ej. etanol. Dicho tipo de conversión se describe en la bibliografía científica, por ejemplo en *J. Het. Chem.* 1989, 26, 1147.

- 30 De acuerdo con la etapa e) la hidrólisis de un compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, preferentemente se lleva a cabo en una mezcla de NaOH diluido y un disolvente orgánico como p. ej. dioxano, a una temperatura desde 60 °C hasta reflujo.

- 35 De acuerdo con la etapa f) la condensación de un compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, preferentemente se lleva a cabo en un disolvente orgánico como p. ej. dioxano, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 80 °C, con un agente de condensación como p. ej. carbonil diimidazol, y una fuente de amoníaco apropiada como amoníaco acuoso al 30 %.

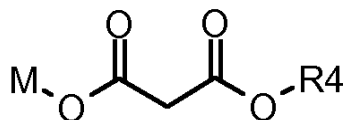
Los compuestos de partida y los reactivos empleados en el proceso de la presente invención son compuestos conocidos o se pueden obtener a partir de compuestos conocidos usando métodos bien conocidos.

- 40 En particular, el acetal dialquílico de fórmula (III), si no está disponible comercialmente, se puede preparar con métodos diferentes bien conocidos para los expertos en la materia.

Por ejemplo, la preparación de N-(2,2-dimetoxietil)acetamida se describe abajo.

El beta-cetoéster o una sal del mismo de fórmula (III), si no está disponible comercialmente, se puede preparar con métodos diferentes de acuerdo con las referencias en la bibliografía. Por ejemplo, la homologación ácida a beta-ceto

- ésteres se puede conseguir a partir de cloruros de acilo o ácidos carboxílicos por activación con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (el ácido de Meldrum) como se describe en *J.Med.Chem.* 2001, 44, 90; a partir de cloruros de acilo e hidrógeno malonato de etilo como se indica en *J.Het.Chem.* 1990, 27, 1609; a partir de aril etanonas con carbonato de dietilo como se muestra en *Can.J.Chem.* 1992, 1323; o a partir de ácidos benzoicos disustituidos por reacción con malonatos de fórmula (IX) disponibles comercialmente donde M es un metal como potasio y R3 es como se define arriba, en presencia de un agente de condensación como se indica en *Synthetic Communications* 1990, 20, 773.



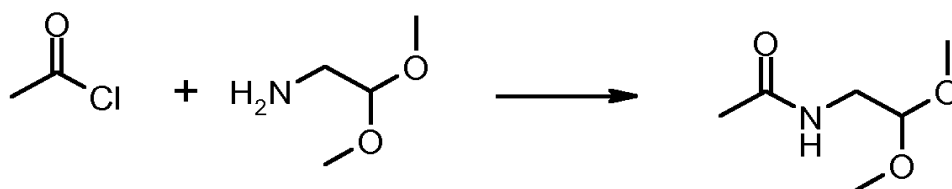
IX

Por ejemplo, la preparación de la sal 3-(2,4-diclorofenil)-3-oxopropanoato imidazol se describe abajo.

- 10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Preparación de los materiales de partida.

A) N-(2,2-dimetoxietil)acetamida (II, R3=R4=CH₃)

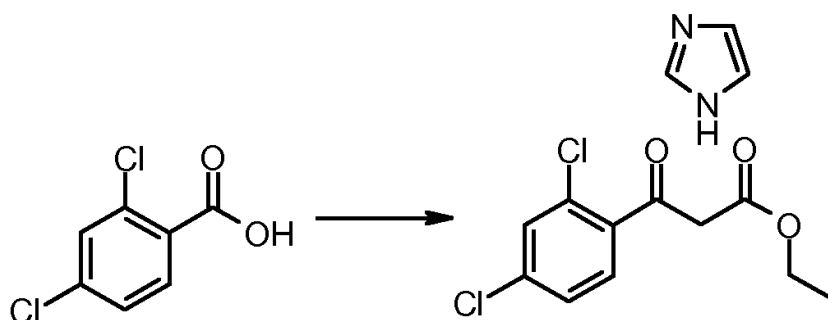


IIa

- 15 8,2 ml de cloruro de acetilo se añadieron a una solución de 150 ml de acetato de etilo, 11,2 ml de 2,2-dimetoxietanamina y 21 ml de trietilamina a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadieron 1,5 ml de etanol. La suspensión resultante se agitó durante otra hora, y después se filtró. El acetato de etilo se eliminó por evaporación a partir de los licores de filtración, rindiendo el compuesto del título como un aceite, el cual se usó sin purificaciones adicionales.

H¹-RMN (DMSO_d₆), δ ppm: 7,85 (s ancho, 1H); 4,30 (t, 1H); 3,25 (s, 6H); 3,10 (t, 2H); 1,80 (s, 3H).

- 20 B) Sal de 3-(2,4-diclorofenil)-3-oxopropanoato imidazol (III, R1=R2=Cl, R5=etilo)



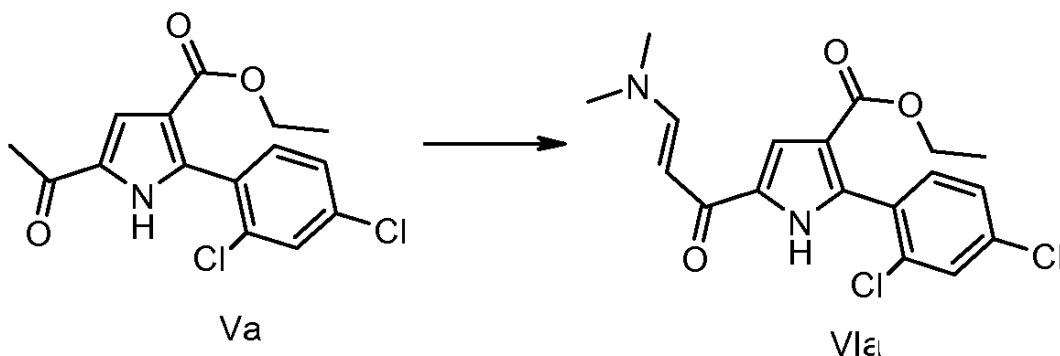
IIIa

- 25 En un reactor refrigerado a 20 °C, 3,76 Kg de carbonil diimidazol en 5 L de DMF se añadieron a una solución de 4 Kg de ácido 2,4-dicloro-benzoico en 25 L de DMF. Tras 2 horas, se añadieron 2,4 Kg de MgCl₂ y se añadieron 7,16 Kg de mono etil malonato potásico. La mezcla se calentó a 100 °C bajo agitación hasta completar la reacción (monitoreado por HPLC), después se enfrió a temperatura ambiente y se hizo gotear en 80 L de agua produciéndose la precipitación de un sólido.

El sólido se recuperó por filtración rindiendo 8,33 Kg del compuesto del título, el cual se usó sin purificaciones adicionales.

Etapa c)

2-(2,4-diclorofenil)-5-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (VI, R1=R2=Cl, R5=etilo)

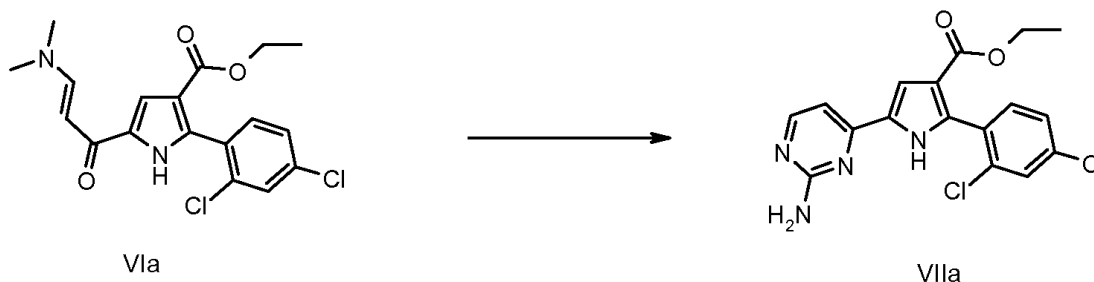


5 A 10,6 g de 5-acetil-2-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (V) se añadieron 37 ml de dioxano y 27 ml de diisopropil acetal de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó tres veces con 10 ml de dioxano rindiendo 11,7 g del compuesto del título como un sólido blanco, el cual se usó sin purificaciones adicionales.
 ^1H -RMN (DMSO $_d_6$), δ ppm: 7,7 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 5,75 (d, 1H); 4,0 (c, 2H); 3,1 (s ancho, 3H); 2,9 (s ancho, 3H); 1,05 (t, 3H).

10 El mismo procedimiento se repitió para obtener la cantidad necesaria del compuesto del título con las mismas propiedades fisicoquímicas.

Etapa d)

5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (VII, R1=R2=Cl, R5=etilo)

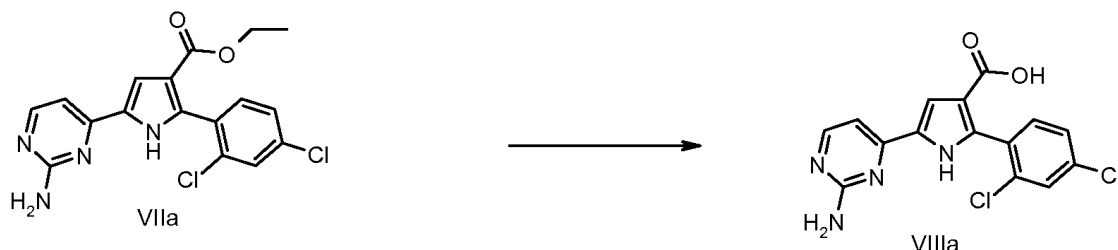


15 12,9 g de 2-(2,4-diclorofenil)-5-[3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (VIa) se disolvieron en 200 ml de etanol. Se añadieron 8,1 g de clorhidrato de guanidina y 28 ml de EtONa en EtOH 21 % p/p y la solución resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 24 horas. Se evaporó el etanol y el residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 200 ml de agua, después con 200 ml de una solución acuosa (96 % de agua, 1,5 % de ácido acético, 2,5 % de salmuera). La capa orgánica se concentró entonces por evaporación hasta un volumen pequeño y se enfrió a 4 °C durante 2 horas. El sólido se recuperó por filtración rindiendo 8,9 g del compuesto del título. Los licores madre se redujeron por filtración hasta un volumen pequeño y se añadieron 20 ml de pentano; la mezcla se enfrió a 4 °C durante 2 horas y después se filtró, obteniéndose 1,6 g del compuesto de título como un sólido blanco a amarillento. Las dos cosechas se combinaron para proporcionar 10,5 g del compuesto de título, el cual se usó sin purificación adicional.

25 ^1H -RMN (DMSO $_d_6$), δ ppm: 8,20 (d, 1H); 7,71 (s ancho, 1H); 7,48 (s, 2H); 7,27 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,40 (s ancho, 2H); 4,02 (c, 2H); 1,05 (t, 3H).

Etapa e)

Ácido (2-aminopirimidin-4-il)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (VIII, R1=R2=Cl)



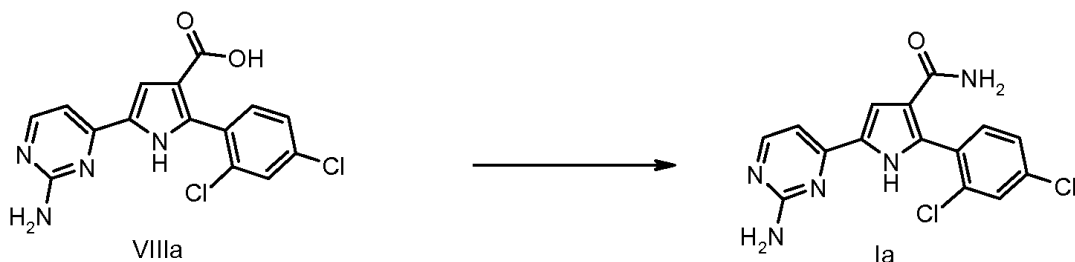
5 10,5 g de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (VIIa) se trataron con 80 ml de dioxano, 100 ml de agua y 10 ml de una solución de NaOH al 35 % p/p. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 8 horas. Entonces se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase acuosa se separó y se ajustó su pH a 6 añadiendo una solución de HCl 6N, después se filtró para rendir el compuesto del título (10,1 g) como un sólido amarillo claro, el cual se usó sin purificación adicional.

10 H^1 -RMN (DMSO $_d_6$ /400 MHz), δ ppm: 8,2 (d, 1H); 7,7 (m, 1H); 7,46 (s ancho, 2H); 7,2 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,4 (s ancho, 2H).

MS: m/z 347 [M-H $^+$].

Etapa f)

Amida del ácido (2-aminopirimidin-4-il)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (I, R1=R2=Cl)



15 Una solución de 9,3 g de carbonil diimidazol en 80 ml de dioxano se hizo gotear en una mezcla de 10,1 g de ácido (2-aminopirimidin-4-il)-2-(2,4-diclorofenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (VIIIa) en 50 ml de dioxano a 60 °C.

20 Otros 4,9 g de carbonil diimidazol se añadieron en tres porciones a la mezcla de reacción a 60 °C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadieron 15 ml de una solución de NH $_3$ en agua al 30 % p/p y la mezcla de reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. El sólido se recuperó por filtración y se lavó con 15 ml de una solución compuesta por NH $_3$ en agua al 30 % p/p, agua y dioxano en relación 1:1:1 rindiendo 8,1 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

H^1 -RMN (DMSO- d_6 /400 MHz) δ ppm 6,81 (bs, 1H) 6,95 (bs, 2H) 7,01 (d, $J=5,73$ Hz, 1H) 7,37 (bs, 1H) 7,46 (d, $J=2,68$ Hz, 1H) 7,68 (dd, $J=1,77, 0,55$ Hz, 1H) 8,23 (d, $J=5,73$ Hz, 1H) 12,17 (bs, 1H); ESI (+) MS: m/z 348 (MH $^+$).

Ejemplo 2

25 Procediendo como se describe en las etapas a-f del Ejemplo 1, y partiendo del beta-cetoéster apropiadamente sustituido o una sal del mismo de fórmula

(III, R1=R2=H);

(III, R1=CH $_3$, R2=H);

(III, R1=R2=CH $_3$);

30 (III, R1=R2=F);

(III, R1=Cl, R2=H);

(III, R1=Cl, R2=F);

(III, R1=Cl, R2=OCH $_3$) y

(III, R1=F, R2=Cl).

35 se obtuvieron respectivamente los compuestos siguientes:

amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico;

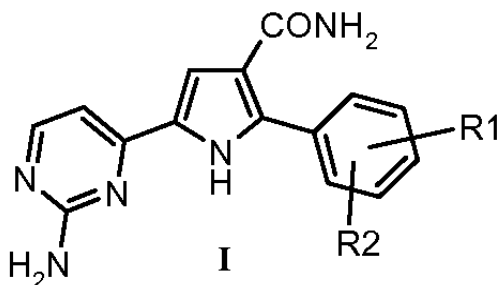
amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;

amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;

- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
5 amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
10 amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

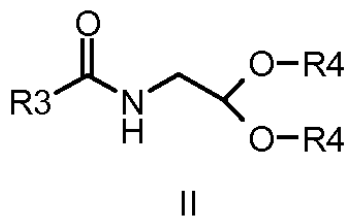
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aryl-1H-pirrol-3-carboxamida de fórmula (I):

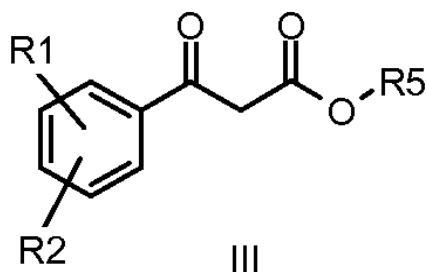


5 donde R1 y R2 independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo, arilo o grupo nitro, cuyo proceso comprende:

a) acoplamiento de un acetal de fórmula (II):

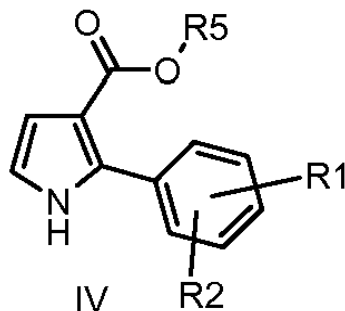


10 donde R3 es alquilo C₁-C₆ y ambos R4 son independientemente alquilo C₁-C₆ o tomados juntos son una cadena alquilenos con 2 o 3 átomos de carbono y forman un acetal cíclico, con un beta-cetoéster o una sal del mismo de fórmula (III):



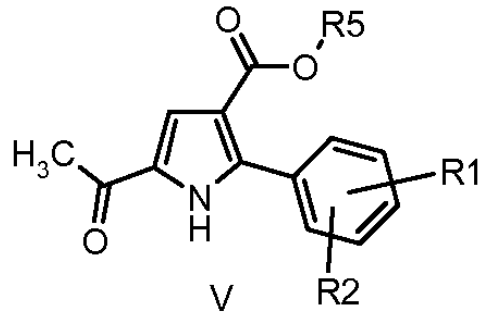
15 donde R1 y R2 son como se define arriba y R5 es alquilo C₁-C₆, primero bajo condiciones ácidas y después bajo condiciones nucleofílicas;

b) acetilación del compuesto resultante de la fórmula (IV):

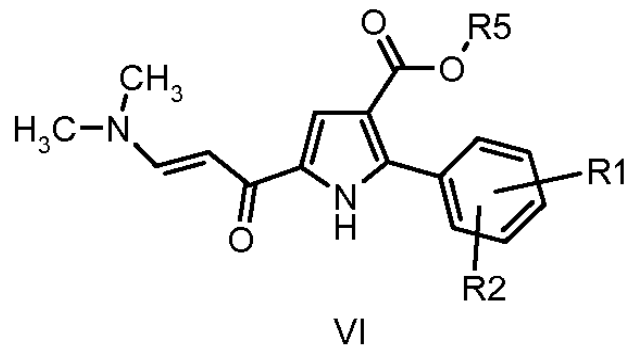


donde R1, R2 y R5 son como se define arriba, con un haluro de acetilo o anhídrido de acetilo en presencia de un ácido de Lewis;

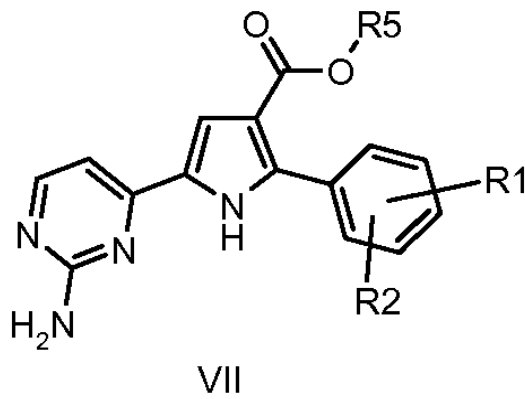
c) reaccionando el compuesto resultante de fórmula (V):



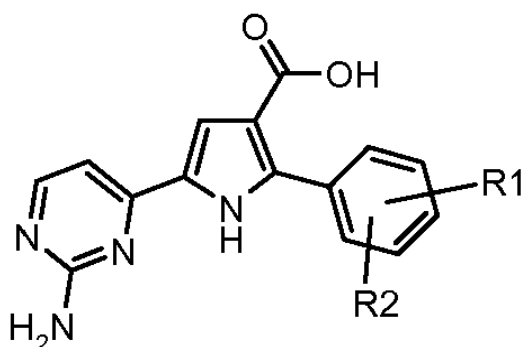
donde R1, R2 y R5 son como se define arriba, con un dialquil acetal C₁-C₆ de N,N-dimetilformamida;
d) reacción de la enaminona resultante de fórmula (VI):



5 donde R1, R2 y R5 son como se define arriba, con guanidina o una sal de la misma;
e) hidrolizando el grupo éster carboxílico del compuesto resultante de fórmula (VII):



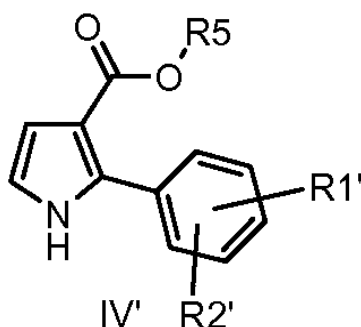
donde R1, R2 y R5 son como se define arriba;
f) condensación del grupo ácido carboxílico del compuesto resultante de fórmula (VIII):



VIII

donde R1 y R2 son como se define arriba, con una forma de amoniaco, para rendir la carboxamida de fórmula (I) como se define arriba; y, si se desea, convirtiéndola en una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto intermedio de fórmula (IV)':



5

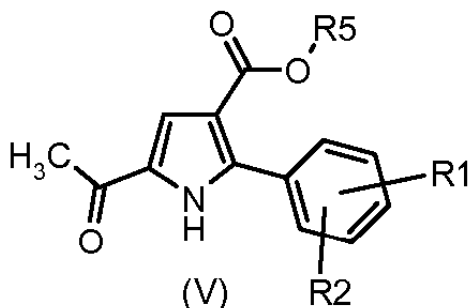
donde R1' y R2' son átomos de halógeno y R5 es como se define en la reivindicación 1.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el acoplamiento en la etapa a) se realiza bajo condiciones ácidas fuertes usando ácido trifluoroacético como disolvente, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo; después la mezcla de reacción se trata bajo condiciones nucleofílicas en una solución hidroalcohólica, como etanol/hidróxido sódico.

10

4. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, **caracterizado porque** el beta-cetoéster es una sal de imidazol.

5. Un compuesto intermedio de fórmula (V):

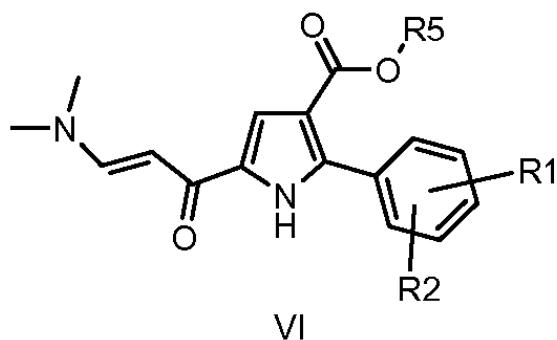


(V)

15 donde R1, R2 y R5 son como se define en la reivindicación 1.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la acetilación en la etapa b) se realiza con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis como tricloruro de aluminio o tetracloruro de titanio, operando a una temperatura desde -5 °C hasta temperatura ambiente, o en un disolvente orgánico como diclorometano.

7. Un intermedio enaminona de fórmula (VI):



donde R1, R2 y R5 son como se define en la reivindicación 1.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción en la etapa c) se lleva a cabo usando un dialquil acetal como dimetil o diisopropil acetal de N,N-dimetilformamida a una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, en un disolvente orgánica como dioxano.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6 u 8 **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) es:

- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-o-tolil-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-metil-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,3-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico;
- amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 6 u 8 **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) es:

amida del ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico.