

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 903**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2009 PCT/EP2009/059763**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10012740**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2009 E 09781207 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2323992**

54 Título: **5-Alquinil-pirimidinas**

30 Prioridad:

29.07.2008 EP 08161369

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**WUNBERG, TOBIAS;
BRUECKNER, RALPH;
KESSLER, DIRK;
KRAEMER, OLIVER;
MCCONNELL, DARRYL;
SCHNEIDER, SIEGFRIED y
VAN DER VEEN, LARS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

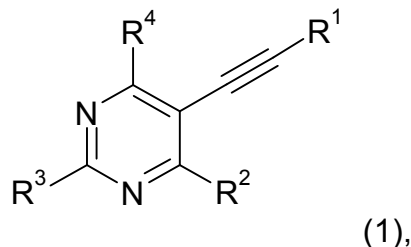
ES 2 597 903 T3

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

5-Alquinil-pirimidinas

La presente invención se refiere a nuevas 5-alquinil-pirimidinas de fórmula general (1)



- 5 en la que los grupos R¹ a R⁴ tienen los significados que se indican en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a los isómeros de los mismos, a procesos para preparar estas alquinil-pirimidinas y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

- 10 Varias proteína quinasas han demostrado ya ser moléculas diana adecuadas para la intervención terapéutica en una diversidad de indicaciones, por ejemplo cáncer y enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Puesto que un alto porcentaje de los genes implicados en el desarrollo del cáncer que se han identificado hasta la fecha codifican quinasas, estas enzimas son moléculas diana atractivas, en particular, para la terapia del cáncer.

Las fosfatidilinositol-3-quinatas (PI3-quinatas) son una subfamilia de las quinasas lipídicas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato a la posición 3' del anillo de inositol de fosfoinosítidos.

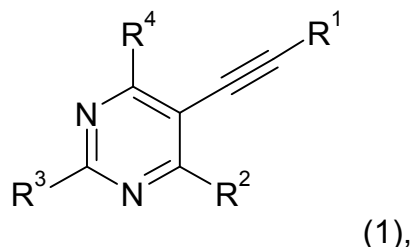
- 15 Desempeñan un papel importante en numerosos procesos celulares tales como, por ejemplo, procesos de crecimiento y diferenciación celular, el control de cambios citoesqueléticos y la regulación de procesos de transporte intracelular. En base a su especificidad *in vitro* para algunos sustratos de fosfoinosítidos, las PI3-quinatas pueden dividirse en diferentes categorías.

- 20 En el documento WO2006044823 se describen 5-alquinil-pirimidinas por ejemplo, como proteína quinasas que inhiben compuestos.

Descripción detallada de la invención

- 25 Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que compuestos de fórmula general (1), en la que los grupos R¹ a R⁴ tienen los significados que se indican a continuación, actúan como inhibidores de quinasas. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de quinasas y caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal.

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



en la que

- 30 R¹ representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados entre R^a, un grupo seleccionado independientemente uno de otro entre =O, -OR^c, haloalquil C₁₋₃ oxi, -OCF₃, =S, -SR^c, =NR^c, =NOR^c, =NNR^cR^c, =NN(R^g)C(O)NR^cR^c, -NR^cR^c, -ONR^cR^c, -N(OR^c)R^c, -N(R^g)NR^cR^c, halogen, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^c, -S(O)OR^c, -S(O)₂OR^c, -S(O)NR^cR^c, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)₂OR^c, -OS(O)NR^cR^c, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)N(R^g)NR^cR^c, -C(O)N(R^g)OR^c, -C(NR^g)NR^cR^c, -C(NOH)R^c, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)OR^c, -OC(O)SR^c, -OC(NR^g)NR^cR^c, -SC(O)R^c, -SC(O)OR^c, -SC(O)NR^cR^c, -SC(NR^g)NR^cR^c, -N[C(O)R^c]₂, -N(OR^g)C(O)R^c, -N(R^g)C(NR^g)R^c, -N(R^g)N(R^g)C(O)R^c, -N[C(O)R^c]NR^cR^c, -N(R^g)C(S)R^c, -N(R^g)S(O)R^c, -N(R^g)S(O)OR^c, -N[S(O)₂R^c]₂, -N(R^g)S(O)₂OR^c, -N(R^g)S(O)₂R^c, -N(R^g)C(O)SR^c, -N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c, -

$N(R^9)N(R^9)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^9)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^9)C(O)]_2R^c$, $-N(R^9)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^9)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^9)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^9)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^9)C(NR^9)OR^c$, $-N(R^9)C(NOH)R^c$, $-N(R^9)C(NR^9)SR^c$, $-N(R^9)C(NR^9)NR^cR^c$ y $-N=C(R^9)NR^cR^c$ y R^a sustituido con uno o más R^b y/o R^c iguales o diferentes y

- 5 R^2 representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 iguales o diferentes; y

R^3 representa hidrógeno o un grupo seleccionado entre halógeno, $-OR^e$, $-NR^eR^e$, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-NO_2$ y alquilo C_{1-6} ; y

- 10 R^4 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo de 3-8 miembros, halógeno, $-OR^e$, $-NR^eR^e$, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$ y $-NO_2$, y

cada R^5 representa un grupo seleccionado entre R^a , R^b y R^a sustituido con uno o más R^b iguales o diferentes y/o R^c ; y

- 15 cada R^a independientemente uno de otros representa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^b y/o R^c iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros;

- 20 cada R^b representa un grupo adecuado y se selecciona independientemente uno de otros entre $=O$, $-OR^c$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^9)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^9)NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^9)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^9)OR^c$, $-C(NR^9)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^9)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^9)NR^cR^c$, $-N(R^9)C(O)R^c$, $-N(R^9)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^9)C(O)R^c$, $-N(R^9)C(NR^9)R^c$, $-N(R^9)N(R^9)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^9)C(S)R^c$, $-N(R^9)S(O)R^c$, $-N(R^9)S(O)OR^c$, $-N(R^9)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^9)S(O)_2OR^c$, $-N(R^9)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^9)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^9)C(O)OR^c$, $-N(R^9)C(O)SR^c$, $-N(R^9)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^9)C(O)NR^9NR^cR^c$, $-N(R^9)N(R^9)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^9)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^9)C(O)]_2R^c$, $-N(R^9)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^9)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^9)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^9)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^9)C(NR^9)OR^c$, $-N(R^9)C(NOH)R^c$, $-N(R^9)C(NR^9)SR^c$, $-N(R^9)C(NR^9)NR^cR^c$ y $-N=C(R^9)NR^cR^c$ y

- 30 cada R^c independientemente uno de otros representa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^d y/o R^e iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros; y

- 35 cada R^d representa un grupo apropiado y se selecciona independientemente uno de otro entre $=O$, $-OR^e$, haloalquil C_{1-3} oxi, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^9)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^9)NR^eR^e$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^9)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^9)OR^e$, $-C(NR^9)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^9)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^9)NR^eR^e$, $-N(R^9)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^9)C(O)R^e$, $-N(R^9)C(NR^9)R^e$, $-N(R^9)N(R^9)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^9)C(S)R^e$, $-N(R^9)S(O)R^e$, $-N(R^9)S(O)OR^e$, $-N(R^9)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^9)S(O)_2OR^e$, $-N(R^9)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^9)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^9)C(O)SR^e$, $-N(R^9)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^9)N(R^9)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^9)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^9)C(O)]_2R^e$, $-N(R^9)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^9)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^9)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^9)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^9)C(NR^9)OR^e$, $-N(R^9)C(NOH)R^e$, $-N(R^9)C(NR^9)SR^e$, $-N(R^9)C(NR^9)NR^eR^e$ y $-N=C(R^9)NR^eR^e$

- 45 cada R^e independientemente uno de otro representa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^f y/o R^g iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14, y

- 50 cada R^f representa un grupo adecuado y en cada caso se selecciona independientemente uno de otros entre $=O$, $-OR^g$, haloalquiloxi C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$ y $-N=C(R^h)NR^gR^g$

$N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$; y $-N=C(R^h)NR^hR^h$; y

5 cada R^g independientemente uno de otro representa hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^h iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y

cada R^h se selecciona independientemente uno de otro entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,

10 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereoisómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), en la que R^4 representa $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), en la que R^3 representa hidrógeno o $-NR^eR^e$.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), en la que R^3 representa $-NH_2$.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), en los que R^2 representa fenilo o piridilo, opcionalmente sustituidos con uno o más R^5 iguales o diferentes.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), en la que R^2 representa heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^5 iguales o diferentes.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), en la que R^1 representa fenilo, piridilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituidos con uno o más R^5 iguales o diferentes.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), o a las sales farmacológicamente eficaces de los mismos, para uso como medicamentos.

25 Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), o a las sales farmacológicamente eficaces de los mismos, para uso en la preparación de un medicamento con actividad antiproliferativa.

Un aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que contiene como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (1), o las sales farmacológicamente eficaces de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

30 Un aspecto de la invención es el uso de compuestos de fórmula general (1) para preparar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

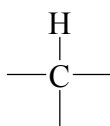
35 Un aspecto de la invención es una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (1) y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (1), opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, así como opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Definiciones

Como se usan en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, se aplican las siguientes definiciones.

40 Por sustituyentes alquilo pretenden indicarse en cada caso grupos hidrocarbonados alifáticos saturados, insaturados, de cadena lineal o ramificada (grupo alquilo), y esto incluye tanto grupos alquilo saturados como grupos alquenoilo y alquinoilo insaturados. Los sustituyentes alquenoilo son en cada caso grupos alquilo insaturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen al menos un doble enlace. Por sustituyentes alquinoilo pretenden indicarse en cada caso grupos alquilo insaturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen al menos un triple enlace.

45 El término **heteroalquilo** se refiere a grupos que pueden obtenerse a partir de alquilo como se ha definido anteriormente en su sentido más amplio reemplazando uno o más de los grupos $-CH_3$ en las cadenas hidrocarbonadas entre sí por los grupos $-OH$, $-SH$ o $-NH_2$, uno o más de los grupos $-CH_2-$ independientemente uno de otros por los grupos $-O-$, $-S-$ o $-NH-$, uno o más de los grupos



por el grupo

Halógeno se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

- 5 Por cicloalquilo pretende indicarse un anillo mono o bicíclico, mientras que el sistema de anillos puede ser un anillo saturado o bien un anillo insaturado no aromático, que opcionalmente puede contener también dobles enlaces, por ejemplo ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbornilo y norbornenilo.

Cicloalquilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de C terminal, se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo.

- 10 Arilo se refiere a anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos con 6 - 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, fenilo y naftilo.

Arilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de C terminal, se ha reemplazado por un grupo arilo.

- 15 Por heteroarilo pretenden indicarse anillos aromáticos mono- o bicíclicos, que en lugar de uno o más átomos de carbono contienen uno más heteroátomos, iguales o diferentes, tales como, por ejemplo, átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Son ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos los grupos indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y benzotriazinilo, indolizínilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, indolinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofurilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, benzotetrahidrofurilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzoisoxazinilo, benzoisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoisotiazinilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, cumarinilo, isocumarinilo, cromanilo, cromanonilo, *N*-óxido de piridilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de quinolinilo, *N*-óxido de indolilo, *N*-óxido de indolinilo, *N*-óxido de isoquinolilo, *N*-óxido de quinazolinilo, *N*-óxido de quinoxalinilo, *N*-óxido de ftalazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de indolizínilo, *N*-óxido de indazolilo, *N*-óxido de benzotiazolilo, *N*-óxido de benzoimidazolilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo, *N*-óxido de tetrazolilo, *S*-óxido de benzotipirranilo y *S,S*-dióxido de benzotipirranilo.
- 20
- 25
- 30

Heteroarilalquilo incluye un grupo alquilo no cíclico en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de C terminal, se ha reemplazado por un grupo heteroarilo.

- 35 Heterocicloalquilo se refiere a anillos mono-, bicíclicos o bicíclicos enlazados, no aromáticos, saturados o insaturados, que comprenden 3 - 12 átomos de carbono, que en lugar de uno o más átomos de carbono llevan heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Son ejemplos de tales grupos heterocicloalquilo los grupos tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, homotiomorfolinilo, *S*-óxido de tiomorfolinilo, *S,S*-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotienilo, *S,S*-dióxido de homotiomorfolinilo-, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropirranilo, *S*-óxido de tetrahidrotienilo, *S,S*-dióxido de tetrahidrotienilo, *S*-óxido de homotiomorfolinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]-octano, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octano, 3,9-diaza-bicyclo[4.2.1]nonano y 2,6-diaza-bicyclo[3.2.2]nonano.
- 40
- 45

Heterocicloalquilalquilo se refiere a un grupo alquilo no cíclico en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de C terminal, se ha reemplazado por un grupo heterocicloalquilo.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención sin restringir su alcance.

Procedimiento General 1 (PG1): Yodación de Pirimidinas y Piridinas

- 50 Una solución de la pirimidina o piridina (1,0 equiv.) en ácido acético se enfría a 0°C y se añade en una porción *N*-yodosuccinimida (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita a TA hasta que se completa la conversión del material

de partida (2 - 6 h). La mezcla se vierte en agua enfriada con hielo y se trata con una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 5% y NaHCO_3 al 10%. El precipitado se retira por filtración, se lava intensamente con agua y se seca a vacío a 40°C . El producto en bruto puede usarse sin purificación adicional o se purifica adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

5 **Procedimiento General 2 (PG2): Reacción de Sonogashira**

El haluro (1,0 equiv.) se disuelve en DMF o THF y se añaden $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 equiv.) y CuI (0,1 equiv.). Posteriormente, se añaden trietilamina (10,0 equiv.) y finalmente el alquino (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a 65°C . La reacción se controla por LC-MS. Si no se completa la conversión del yoduro después de 4 h, se añaden en pequeñas porciones cantidades adicionales de alquino. El producto precipita de la mezcla de reacción (y se retira por filtración y si es necesario se cristaliza de nuevo) y/o, después de la retirada del disolvente, se purifica por RP-HPLC preparativa.

15 **Procedimiento General 3 (PG3): Desililación de Alquinos**

El TMS-alquino (1,0 equiv.) se disuelve en MeOH, se añade en una porción K_2CO_3 (0,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a TA hasta que se completa la conversión (3 – 16 h). El disolvente se retira al vacío, el producto en bruto se disuelve en acetato de etilo y la fase orgánica se extrae con agua. La fase orgánica se seca, se retira por filtración y el disolvente se retira al vacío. El producto se usa sin purificación adicional o se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/MeOH o (ciclo-)hexano/acetato de etilo.

20 **Procedimiento General 4 (PG4): Acoplamiento de Suzuki**

La 4-cloropirimidina (1,0 equiv.) se disuelve en DME/agua (20:1 v/v), se añaden ácido borónico (1,3 equiv.), K_2CO_3 (2,0 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a reflujo. En caso de que la conversión del material de partida no se haya completado, se añaden cantidades adicionales de ácido borónico y catalizador de Pd y se deja que la reacción se desarrolle durante una noche a la temperatura de reflujo. Después de la refrigeración a TA, se añade agua. El precipitado se retirapor filtración. En los casos en los que el producto no precipita, se extrae con éter dietílico, la fase orgánica se seca, se retira por filtración y el disolvente se retira a presión reducida. El producto obtenido puede usarse sin purificación adicional o se purifica por cromatografía.

25 **Procedimiento General 5 (PG5): Oxidación de un Grupo Tioalquilo**

La 2-metilsulfanil-pirimidina (1,0 equiv.) se recoge en DCM, se añade ácido *meta*-cloroperbenzoico (2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agita durante un día. La mezcla de reacción se filtra, se lava con agua y se concentra al vacío. El producto en bruto puede usarse sin purificación adicional.

30 **Procedimiento General 6 (PG6): Sustitución Nucleófila de 2-Sulfonilpirimidinas con Aminas**

El material de partida se disuelve en NMP, se añade un exceso de amina y la mezcla de reacción se calienta en el microondas a $125\text{-}150^\circ\text{C}$. Después de la refrigeración a TA, el producto se purifica por NP-HPLC.

35 **Procedimiento General 7 (PG7): Sustitución Nucleófila de 4-Sulfonilpirimidinas con Aminas**

El material de partida se disuelve en NMP, se añade un exceso de amina y la mezcla de reacción se calienta en el microondas a $125\text{-}150^\circ\text{C}$. Después de la refrigeración a TA, el producto se purifica por NP-HPLC.

40 **Procedimiento General 8 (PG8): Saponificación de Ésteres**

El éster se recoge en THF o dioxano, se añaden 1,1-1,5 equiv. de NaOH 1 N y la mezcla se calienta a reflujo hasta que el control de reacción muestra la conversión completa del material de partida. El producto precipita de la mezcla de reacción y se usa sin etapas de purificación adicional o puede purificarse adicionalmente por cromatografía.

45 **Procedimiento General 9 (PG9): Formación de Amida con Aminas**

La mezcla de 0,21 mmol de material de partida, 0,31 mmol de TBTU o HATU y 0,42 mmol de base de Huenig en 2 ml de DMSO se agita durante 5 min. Se añaden 0,31 mmol de amina y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La purificación se realiza por RP-HPLC preparativa, produciendo, después de la evaporación del disolvente, el producto deseado.

50 **Procedimiento General 10 (PG10): Formación de Amida con Cloruro de Ácido**

A una mezcla de 0,13 mmol de material de partida y $67\ \mu\text{l}$ de base de Huenig en 2 ml de THF se le añaden 0,26 mmol de cloruro de ácido. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. El disolvente se evapora, el residuo se recoge en 1 ml de DMSO, el material insoluble se retira por filtración y la solución resultante se purifica por RP-HPLC preparativa, produciendo, después de la evaporación del disolvente, el producto deseado.

Procedimiento General 11 (PG11): Formación de Urea con Isocianatos

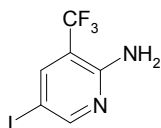
5 A una mezcla de 0,16 mmol de material de partida y 64,4 μ l de base de Huenig en 2 ml de THF se le añaden 0,49 mmol de cloruro de ácido. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. El disolvente se evapora, el residuo se recoge en 1 ml de DMSO, el material insoluble se retira por filtración y la solución resultante se purifica por RP-HPLC preparativa, produciendo, después de la evaporación del disolvente, el producto deseado.

Procedimiento General 12 (PG12): Formación de Urea por Pre-activación de la Amina.

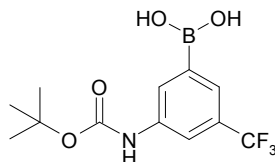
10 Una mezcla de 0,34 mmol de amina y 0,34 mmol de *N,N'*-carbonildiimidazol y 0,34 mmol de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se agita durante 10 min a TA. Se añaden en una porción 0,32 mmol de material de partida. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 1 h en el microondas. El disolvente se evapora, el residuo se recoge en 1 ml de DMSO, el material insoluble se retira por filtración y la solución resultante se purifica por RP-HPLC preparativa, produciendo el producto deseado.

Procedimiento General 13 (PG13): Formación de Amida con ácidos carbónicos

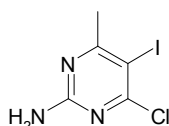
15 Una mezcla de 0,62 mmol de ácido carbónico, 0,93 mmol de TBTU y 1,2 mmol de base de Huenig en 2 ml de DMSO se agita durante 5 min. Se añaden 0,31 mmol de material de partida y la mezcla resultante se agita a TA durante una noche. La purificación se realiza por RP-HPLC preparativa, produciendo, después de la evaporación del disolvente, el producto deseado.

Intermedios A:**A-1) 5-Yodo-3-trifluorometil-piridin-2-ilamina**

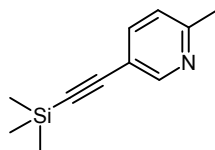
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 5,0 g (31 mmol) de 3-trifluoro-2-amino piridina y 6,9 g (31 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción: 6,78 g (76%).

A-2) Ácido 5-trifluorometil-3-(*tert*-butil-oxicarbonil)amino-fenilborónico

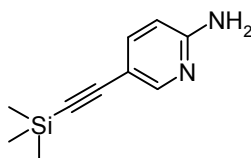
25 Una solución de 1,5 g (4,4 mmol) de 3-bromo-5-trifluorometil-*tert*-butil-oxicarbonil-anilina y 1,2 ml (5,3 mmol) de triisopropilborato en una mezcla de 4,5 ml de THF seco/10,5 ml de tolueno seco se enfría a -70°C en una atmósfera inerte antes de añadir gota a gota 6,9 ml de una solución de *n*-BuLi 1,6 M en hexanos (bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla de reacción se agita durante 50 min más a -70°C antes de dejar que la temperatura de reacción alcance -20°C. Después de la adición de 4,4 ml de HCl 2,2 M, la mezcla de reacción calienta a TA y las fases se separan. La fase orgánica se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera (pH de la fase acuosa < 3), se seca sobre Na₂SO₄, se retira por filtración y el disolvente se retira a presión reducida. El producto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de ACN/agua. Rendimiento: 635 mg (47%)

A-3) 4-Cloro-5-metil-6-metil-pirimidin-2-ilamina

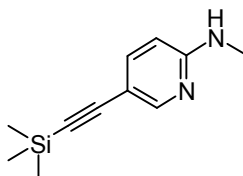
35 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 10 g (70 mmol) de 2-amino-4-cloro-6-metilpiridina y 16 g de NIS (70 mmol). Rendimiento: 18 g (95%). El producto en bruto se usa en las siguientes etapas sin purificación adicional.

A-4) 2-Metil-5-trimetilsilaniletinil-piridina

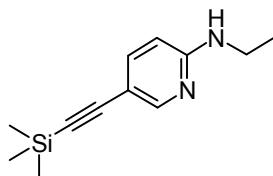
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 2,0 g (11,6 mmol) de 5-bromo-2-metil-piridina y 2,3 ml (16,3 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 68 mg (0,36 mmol) de CuI, 305 mg (1,2 mmol) de trifenilfosfina, 213 mg (0,30 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 18 ml (127 mmol) de trietilamina en 18 ml de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 1,5 g (68%).

A-5) 5-Trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina

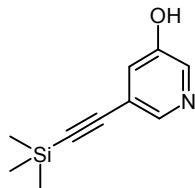
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 5,0 g (28,9 mmol) de 5-bromo-2-amino-piridina y 5,7 ml (40,5 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 168 mg (0,88 mmol) de CuI, 758 mg (2,9 mmol) de trifenilfosfina, 533 mg (0,76 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 40 ml (288 mmol) de trietilamina en 40 ml de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (10/1 v/v). Rendimiento: 5,0 g (91%).

A-6) Metil-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-amina

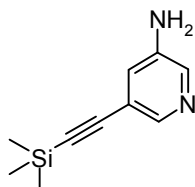
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 4,3 g (23,0 mmol) de 5-bromo-2-amino-piridina y 4,5 ml (32,2 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 134 mg (0,71 mmol) de CuI, 601 mg (2,3 mmol) de trifenilfosfina, 420 mg (0,60 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 32 ml (101 mmol) de trietilamina en 40 ml de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 4,0 g (85%).

A-7) Etil-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-amina

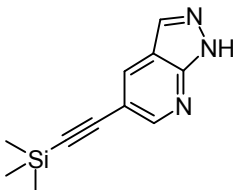
30 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 909 g (4,5 mmol) de 5-bromo-2-etilamino-piridina y 0,89 ml (6,3 mmol) de 1-trimetil-silil-etino usando 26 mg (0,13 mmol) de CuI, 118 mg (0,45 mmol) de trifenilfosfina, 82 mg (0,12 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 6,3 ml (45,0 mmol) de trietilamina en 7 ml de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 980 mg (99%).

A-8) 5-Trimetilsilaniletinil-piridin-3-ol

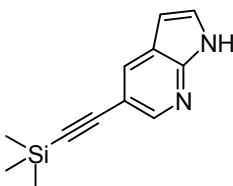
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 2,0 g (11,6 mmol) de 5-bromo-3-hidroxi-piridina y 2,3 ml (16,2 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 66 mg (0,3 mmol) de CuI, 303 mg (1,2 mmol) de trifetilfosfina, 243 mg (0,3 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 19 ml (139 mmol) de trietilamina en 20 ml de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 2,0 g (91%).

A-9) 5-Trimetilsilaniletinil-piridin-3-ilamina

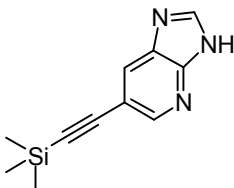
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 2,0 g (11,6 mmol) de 5-bromo-3-amino-piridina y 2,3 ml (16,2 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 66 mg (0,3 mmol) de CuI, 303 mg (1,2 mmol) de trifetilfosfina, 243 mg (0,3 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 19 ml (139 mmol) de trietilamina en 20 ml de THF seco. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y pequeñas cantidades de ciclohexano y la fase orgánica se extrae con agua y salmuera. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. El producto precipitó sobre la columna y posteriormente se extrae del gel de sílice con MeOH puro. Rendimiento: 2,0 g (91%).

A-10) 5-Trimetilsilaniletinil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

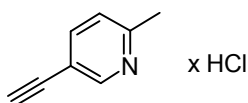
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,0 g (5,1 mmol) de 5-bromo-1H-pirazolo[4,5-b]piridina y 1,0 ml (7,1 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 29 mg (0,15 mmol) de CuI, 133 mg (0,51 mmol) de trifetilfosfina, 106 mg (0,15 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 8,4 ml (60,6 mmol) de trietilamina en 8 ml de THF seco. El precipitado formado se retira por filtración y el producto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de ACN/H₂O. Rendimiento: 542 mg (50%).

A-11) 5-Trimetilsilaniletinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

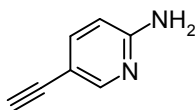
30 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 3,0 g (15,2 mmol) de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y 3,0 ml (21,3 mmol) de 1-trimetil-silil-etino usando 87 mg (0,46 mmol) de CuI, 400 mg (1,5 mmol) de trifetilfosfina, 312 mg (0,46 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 25,4 ml (182 mmol) de trietilamina en 25 ml de THF seco. El precipitado formado se retira por filtración y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 3,05 g (94%).

A-12) 6-Trimetilsilaniletinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

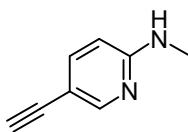
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,2 g (6,1 mmol) de 5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina y 1,2 ml (8,4 mmol) de 1-trimetilsilil-etino usando 34 mg (0,18 mmol) de CuI, 159 mg (0,61 mmol) de trifenilfosfina, 128 mg (0,18 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 10,1 ml (72,7 mmol) de trietilamina en 10 ml de THF seco. El precipitado formado se retira por filtración y el producto se purifica por RP-HPLC usando un gradiente de ACN/H₂O. Rendimiento: 606 mg (46%).

A-13) 5-Etinil-2-metil-piridina

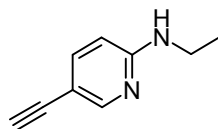
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 2,2 g (12 mmol) de 2-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin (A4) y 0,80 g (5,8 mmol) de K₂CO₃ en 13 ml de MeOH. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. El producto se extrae de la fase orgánica con HCl 1 N y se aísla en forma del clorhidrato después de la liofilización. Rendimiento: 1,3 g (73%).

15 A-14) 5-Etinil-2-amino-piridina

El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 5,5 g (29 mmol) de 5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina (A4) y 2,0 g (14 mmol) de K₂CO₃ en 30 ml de MeOH. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 2,9 g (85%).

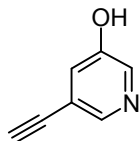
20 A-15) (5-Etinil-piridin-2-il)-metil-amina

El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 1,5 g (7,3 mmol) de metil-(5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-amina (A6) y 507 g (3,7 mmol) de K₂CO₃ en 10 ml de MeOH. Rendimiento: 698 mg (56%) después de la cromatografía sobre gel de sílice.

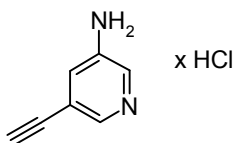
25 A-16) (5-Etinil-piridin-2-il)-etil-amina

El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 980 mg (4,5 mmol) de TMS-alquino y 310 mg (2,3 mmol) de K₂CO₃ en 6 ml de MeOH. Rendimiento: 388 mg (59%) después de la cromatografía sobre gel de sílice.

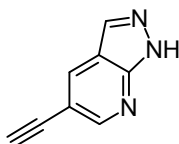
30

A-17) 5-Etínil-piridin-3-ol

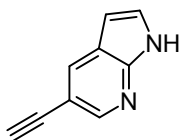
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 2,0 mg (10,5 mmol) de TMS-alquino y 722 mg (5,2 mmol) de K_2CO_3 en 10 ml de MeOH. Rendimiento: 804 mg (49%) después de la cromatografía sobre gel de sílice.

A-18) 5-Etínil-piridin-3-ilamina

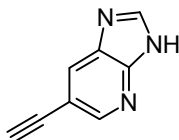
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 2,0 mg (11 mmol) de TMS-alquino y 722 mg (5,2 mmol) de K_2CO_3 en 10 ml de MeOH. Rendimiento: 1,2 g (74%) después de la cromatografía sobre gel de sílice y la precipitación en dioxano/HCl.

A-19) 5-Etínil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

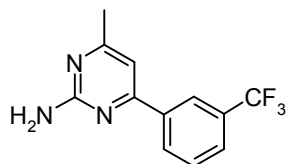
15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 542 mg (2,5 mmol) de TMS-alquino y 174 mg (1,3 mmol) de K_2CO_3 en 6 ml de MeOH. Rendimiento: 330 mg (92%) después de la extracción.

A-20) 5-Etínil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

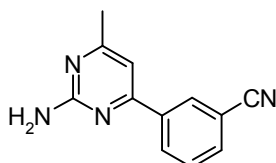
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 3,1 mg (14 mmol) de TMS-alquino y 983 mg (7,1 mmol) de K_2CO_3 en 15 ml de MeOH. Rendimiento: 1,2 mg (61%) después de la cromatografía sobre gel de sílice.

A-21) 6-Etínil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

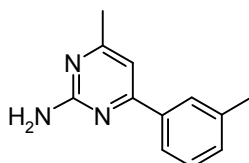
25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 706 mg (3,3 mmol) de TMS-alquino y 227 mg (1,6 mmol) de K_2CO_3 en 6 ml de MeOH. Rendimiento: 491 mg (94%) después de la extracción.

A-22) 4-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-ilamina

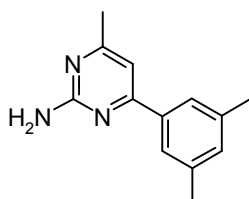
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 2,0 g (14 mmol) de 2-amino-4-cloro-6-metil pirimidina y 3,4 g (18 mmol) de ácido 3-trifluorometil-fenil borónico. Rendimiento después de la extracción: 5,0 g (99%).

A-23) 4-metil-6-(3-ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamina

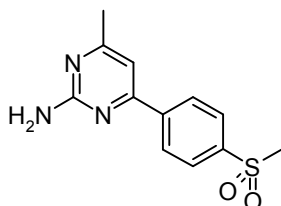
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 2,0 g (14 mmol) de 2-amino-4-cloro-6-metil pirimidina y 2,7 g (18 mmol) de ácido 3-ciano-fenil borónico. Rendimiento después de la extracción y la cristalización en éter dietílico: 3,2 g (100%).

A-24) 4-metil-6-(3-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamina

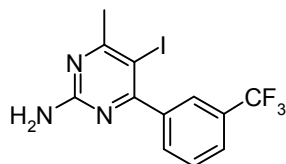
15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 2,0 g (14 mmol) de 2-amino-4-cloro-6-metilpirimidina y 2,5 g (18 mmol) de ácido 3-ciano-fenil borónico. Rendimiento después de la extracción y la recristalización en éter dietílico: 4,1 g (al 100%, pureza de aproximadamente 70%).

A-25) 4-metil-6-(3,5-dimetil-fenil)-pirimidin-2-ilamina

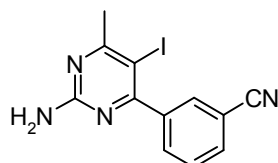
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 2,0 g (14 mmol) de 2-amino-4-cloro-6-metil pirimidina y 2,7 g (18 mmol) de ácido 3,5-dimetil-fenil borónico. Rendimiento después de la extracción y la cristalización en éter dietílico: 3,2 g (al 75%, pureza de aproximadamente 70%).

A-26) 4-metil-6-(4-metanosulfonil-fenil)-pirimidin-2-ilamina

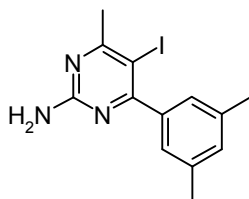
25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 (A) partiendo de 1,5 g (10 mmol) de 2-amino-4-cloro-6-metil pirimidina y 2,7 g (14 mmol) de ácido 4-sulfonil-fenil borónico. Después del tratamiento del producto precipitado de éter dietílico, se obtienen 2,3 g (75%) del producto deseado.

A-27) 5-Yodo-4-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-ilamina

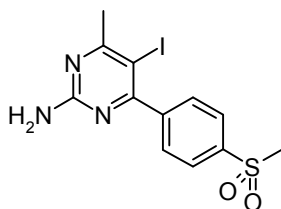
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 5,0 g (14 mmol) de 4-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-ilamina y 3,3 g (15 mmol) de NIS. Rendimiento después de la cromatografía sobre gel de sílice con DCM/MeOH: 3,8 g (73%).

A-28) 5-Yodo-4-metil-6-(3-ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamina

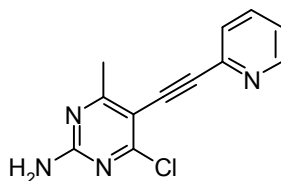
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 3,2 g (12 mmol) de 4-metil-6-(3-ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamina y 2,8 g (13 mmol) de NIS. Rendimiento después de la cromatografía sobre gel de sílice con DCM/MeOH: 3,5 g (78%).

A-29) 5-Yodo-4-metil-6-(3,5-dimetil-fenil)-pirimidin-2-ilamina

15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 3,2 g (11 mmol) de 4-metil-6-(3,5-dimetil-fenil)-pirimidin-2-ilamina y 2,5 g (11 mmol) de NIS. Rendimiento después de la cromatografía sobre gel de sílice con DCM/MeOH: 1,1 g (31%).

A-30) 5-Yodo-4-metil-6-(4-metanosulfonil-fenil)-pirimidin-2-ilamina

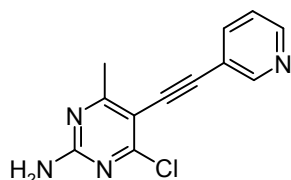
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 2,3 g (7,9 mmol) de 4-metil-6-(4-sulfonil-fenil)-pirimidin-2-ilamina y 1,8 g (7,9 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción con agua: 3,1 g (91%).

A-31) 4-Cloro-6-metil-5-piridin-2-iletinil-pirimidin-2-ilamina

El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,5 g (5,6 mmol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin-2-ilamina (PG3) y 0,84 ml (8,4 mmol) de 2-etinil-piridina usando 106 mg (0,57 mmol)

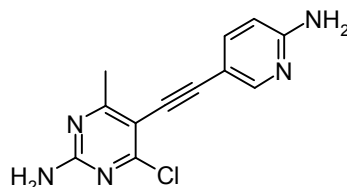
de CuI, 390 g (0,56 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 7,8 ml (56 mmol) de trietilamina en 10 ml de DMF seca. Se añaden cantidades adicionales después de un tiempo de reacción de 24 h y 48 h, respectivamente. Para el tratamiento, el disolvente se retira al vacío y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH. Rendimiento: 2,0 g (al 100%, pureza de aproximadamente 70%).

5 **A-32) 4-Cloro-6-metil-5-piridin-3-iletinil-pirimidin-2-ilamina**



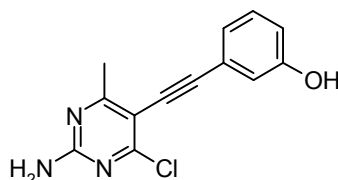
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 4,0 g (15 mmol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin-2-ilamina (PG3) y 2,0 g (19 mmol) de 3-etinil-piridina usando 282 mg (1,5 mmol) de CuI, 1,0 g (1,5 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 21 ml (148 mmol) de trietilamina en 200 ml de DMF seca. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra al vacío antes de que se añada agua. El precipitado se recoge, se seca a 40°C y se cristaliza en MeOH/H₂O. Rendimiento: 3,0 g (83%).

A-33) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-4-cloro-6-metil-pirimidin-2-ilamina



15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,5 g (5,7 mmol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin-2-ilamina (PG3) y 1,7 g (15 mmol) de 2-amino-5-etinil-piridina (PG15) usando 106 mg (0,56 mmol) de CuI, 390 mg (0,56 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 8 ml (55 mmol) de trietilamina en 12 ml de DMF seca. Para el tratamiento, a la mezcla de reacción se le añade agua. El precipitado se recoge, se seca a 40°C y se cristaliza de nuevo en MeOH. Rendimiento: 1,5 g (al 83%, pureza de aproximadamente 80%).

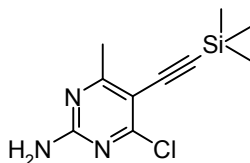
A-34) 3-(2-Amino-4-cloro-6-metil-pirimidin-5-iletinil)-fenol



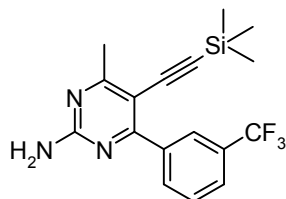
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,5 g (5,7 mmol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin-2-ilamina (PG3) y 986 ml (8,4 mmol) de 3-etinil-fenol usando 106 mg (0,56 mmol) de CuI, 390 mg (0,56 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 8 ml (55 mmol) de trietilamina en 12 ml de DMF seca. Para el tratamiento, el disolvente se retira al vacío y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM/MeOH) y posteriormente RP-HPLC (gradiente de ACN/H₂O). Rendimiento: 419 mg (29%).

25

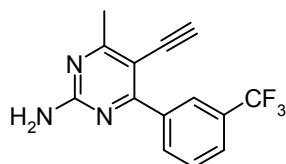
A-35) 4-Cloro-6-metil-5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-ilamina



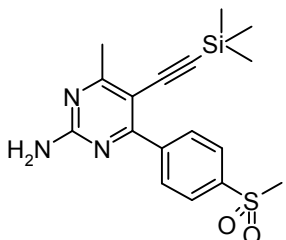
30 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 5,0 g (19 mmol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin-2-ilamina (PG3) y 3,6 ml (26 mmol) de trimetilsililetino usando 352 mg (1,9 mmol) de CuI, 485 mg de trimetilfosfina (1,9 mmol), 1,3 g (1,9 mmol) de PdCl₂(PPh₃) y 26 ml (185 mmol) de trietilamina en 100 ml de DMF seca. Para el tratamiento, el disolvente se retira al vacío y el producto se purifica por RP-MPLC (gradiente de ACN/H₂O). Rendimiento: 1,6 g (38%).

A-36) 4-(3-Trifluorometil-fenil)-6-metil-5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-ilamina

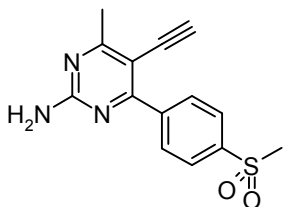
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,7 g (7,0 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-ilamina (A-35) y 2,7 g (14 mmol) de ácido 3-trifluorofenilborónico usando 571 mg (0,70 mmol) de PdCl₂(dppf)₂ y 3,4 g (11 mmol) de Cs₂CO₃ en una mezcla de 36 ml de THF/3,3 ml de agua. Para el tratamiento, el disolvente se retira al vacío y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM/MeOH). Rendimiento: 1,23 g (50%).

A-37) 5-Etinil-4-(3-trifluorometil-fenil)-6-metil-pirimidin-2-ilamina

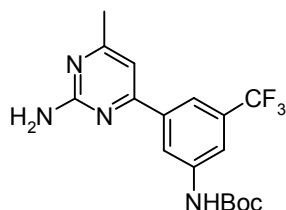
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 1,2 g (3,5 mmol) de 4-(3-trifluorometil-fenil)-6-metil-5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-ilamina (A-36) y 120 mg (0,87 mmol) de carbonato potásico en 5 ml de MeOH. Después de la agitación durante 2 h a TA, la mezcla de reacción se diluye con DCM y la fase orgánica se extrae con agua. La fase orgánica se seca sobre NGP₂SO₄ y el disolvente se retira al vacío. Rendimiento: 523 mg (54%).

A-38) 4-(4-Metanosulfonyl-fenil)-6-metil-5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-ilamina

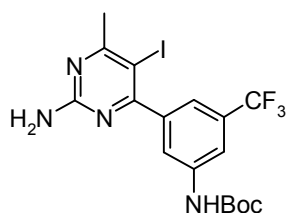
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 3,0 g (7,7 mmol) de 5-yodo-4-metil-6-(4-metanosulfonyl-fenil)-pirimidin-2-ilamina (A-33) y 1,6 ml (12 mmol) de trimetilsililetino usando 147 mg (0,77 mmol) de CuI, 541 mg (0,77 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 11 ml (7,7 mmol) de trietilamina en 18 ml de DMF seca. Para el tratamiento, el disolvente se retira al vacío y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM/MeOH). Rendimiento: 2,45 g (al 71%, pureza de aproximadamente 80%).

A-39) 5-Etinil-4-(4-metanosulfonyl-fenil)-6-metil-pirimidin-2-ilamina

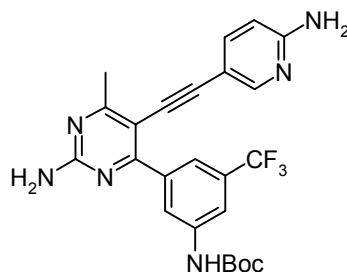
25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG3 partiendo de 2,7 g (6,0 mmol) de 4-(4-metanosulfonyl-fenil)-6-metil-5-trimetilsilaniletinil-pirimidin-2-ilamina (A-36) y 415 mg (3,0 mmol) de carbonato potásico en 40 ml de MeOH. Después de la agitación durante 2 h a 0°C, el producto precipitado se retira por filtración y se seca durante una noche a 40°C. El producto se trata con agua, se retira por filtración y se seca de nuevo. Rendimiento: 1,8 g (83%).

A-40) Éster *terc*-butílico del ácido [3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico

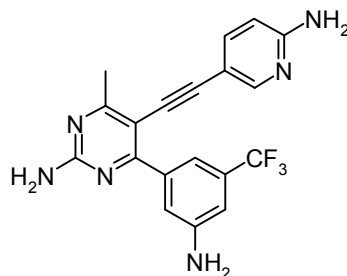
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 (A) partiendo de 215 mg (1,5 mmol) de 2-amino-4-cloro-6-metil pirimidina y 2,7 g (14 mmol) de ácido 5-trifluorometil-3-(*terc*-butil-oxicarbonil)aminofenil borónico (PG2). El producto se precipita de la mezcla de reacción por adición de agua. Rendimiento después del secado a 40°C: 550 mg (100%).

A-41) Éster *terc*-butílico del ácido [3-(2-amino-5-yodo-6-metil-pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico

10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 550 mg (1,5 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido [3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico (PG40) y 336 mg (1,5 mmol) de NIS. Rendimiento: 733 mg (99%).

A-42) Éster *terc*-butílico del ácido {3-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-fenil}-carbámico

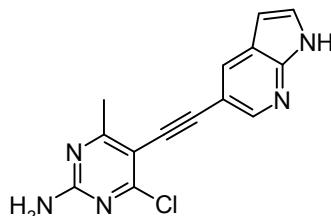
15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 733 mg (1,5 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido [3-(2-amino-5-yodo-6-metil-pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico (A-41) y 262 mg (2,2 mmol) de 2-amino-5-etinil-piridina (A-15) usando 28 mg (0,15 mmol) de CuI, 104 mg (0,15 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 2 ml (15 mmol) de trietilamina en 14 ml de DMF seca. Para el tratamiento, el disolvente se retira al vacío y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM/MeOH). Rendimiento: 632 mg (88%).

A-43) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-4-(3-amino-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-pirimidin-2-ilamina

El compuesto del título se sintetiza partiendo de 632 mg (1,3 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido {3-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-fenil}-carbámico (A-42) por tratamiento con una solución

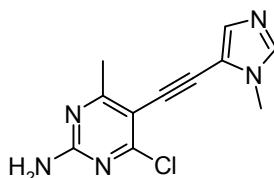
de HCl 4 M en dioxano. Después de que se complete la reacción, el disolvente se retira al vacío seguido de extracción con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Rendimiento: 310 mg (62%).

A-44) 3-(2-Amino-4-cloro-6-metil-pirimidin-5-iletinil)-fenol



- 5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 500 mg (1,9 mmol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin-2-ilamina (PG3) y 396 mg (2,8 mmol) de 5-etinil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (A-20) usando 35 mg (0,19 mmol) de CuI, 130 mg (0,19 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 2,6 ml (19 mmol) de trietilamina en 6 ml de DMF seca. El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con DMF. Rendimiento: 436 mg (75%).

10 **A-45) 4-Cloro-6-metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-pirimidin-2-ilamina**

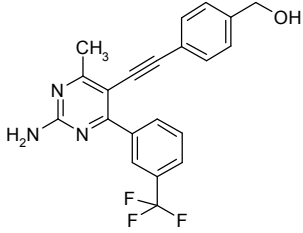
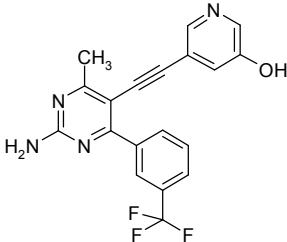
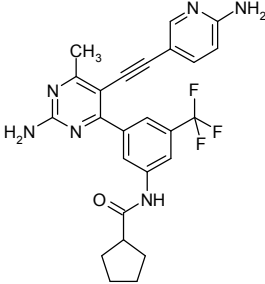
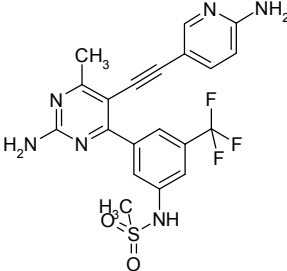
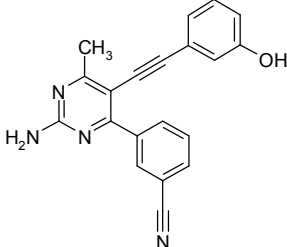
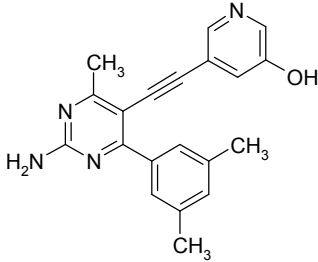


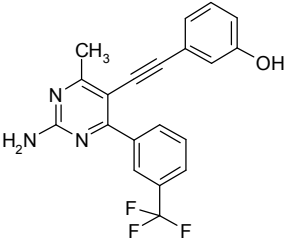
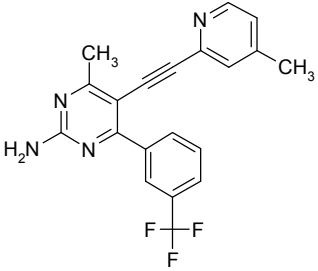
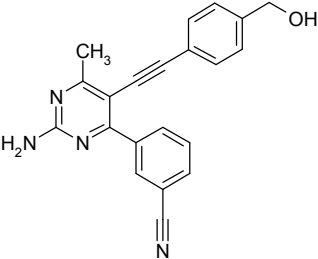
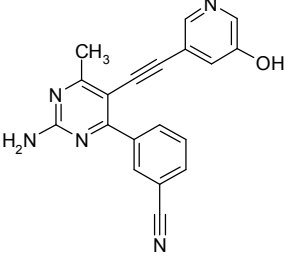
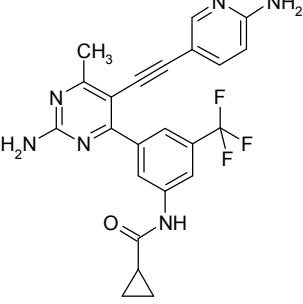
- 15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,4 g (5,3 mmol) de 4-cloro-5-yodo-6-metil-pirimidin-2-ilamina (A-3) y 900 mg (8,5 mmol) de 5-etinil-1-metil-1H-imidazol usando 10 mg (0,05 mmol) de CuI, 112 mg (0,03 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂, 5,3 ml (5,3 mmol) de 9-metoxi-9-BBN y 1,3 ml (9,5 mmol) de trietilamina en 125 ml de acetonitrilo desgasificado y seco. El producto precipita de la mezcla de reacción y se retira por filtración. Rendimiento: 780 mg (54%).

Ejemplos 1-86

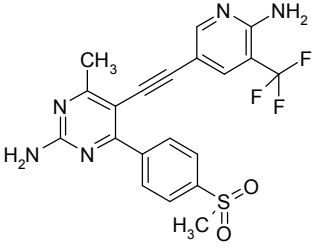
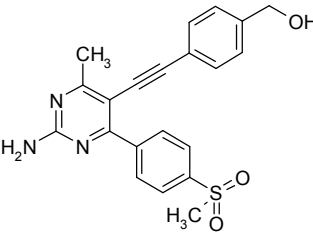
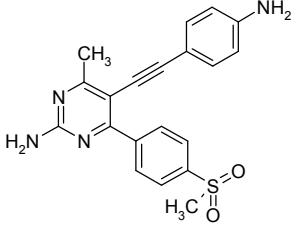
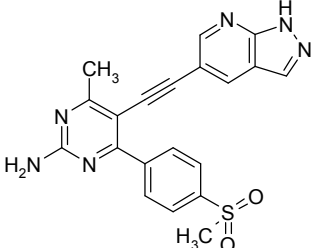
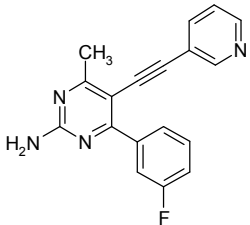
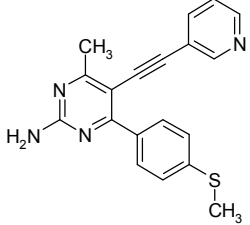
- 20 Los Ejemplos 1 a 86 se sintetizan de acuerdo con los procedimientos generales PG2 (reacción Sonogashira), PG4 (acoplamiento de Suzuki) o PG6 (desplazamiento nucleófilo) como se ha indicado anteriormente. Los haluros apropiados requeridos para la síntesis pueden deducirse a partir de la tabla de los ejemplos.

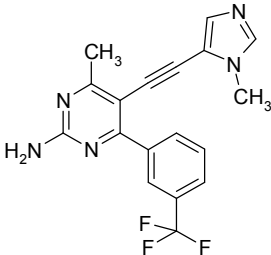
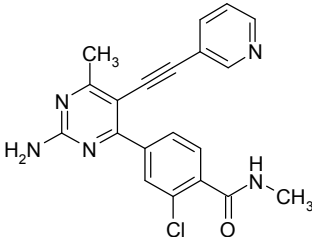
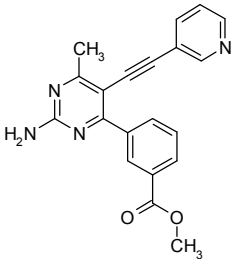
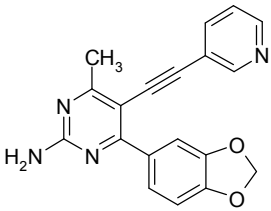
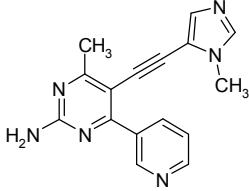
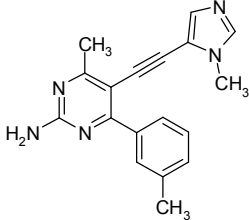
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
1	A-37		384	2,40
2	A-29		344	1,98

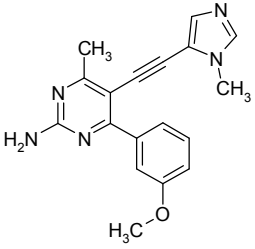
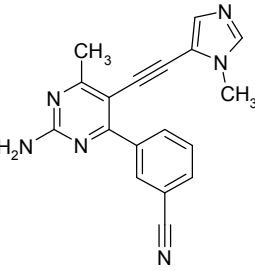
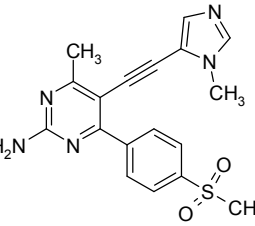
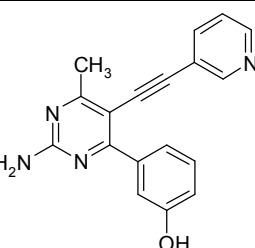
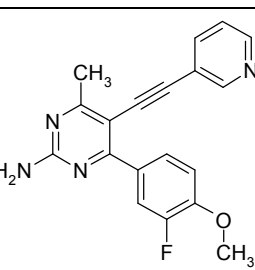
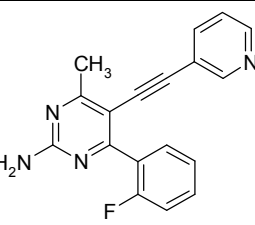
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
3	A-27		384	2,06
4	A-27		371	1,32
5	A-43		481	1,04
6	A-43		463	1,36
7	A-28		327	1,67
8	A-29		331	1,22

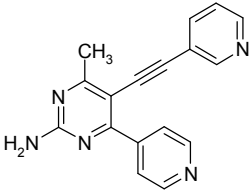
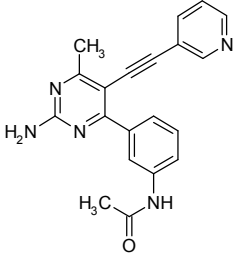
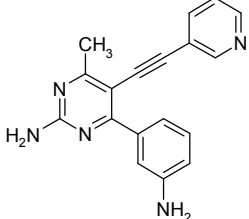
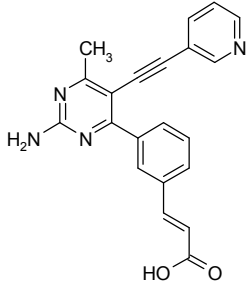
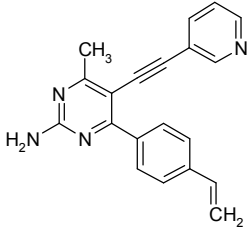
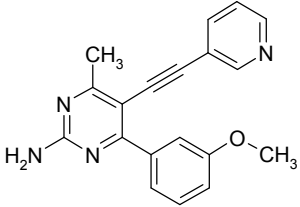
N°	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
9	A-27		370	1,90
10	A-37		369	2,14
11	A-28		341	1,79
12	A-28		328	1,11
13	A-43		453	1,87

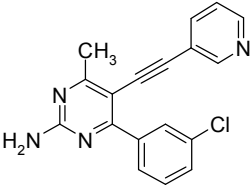
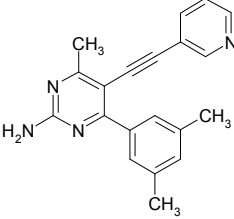
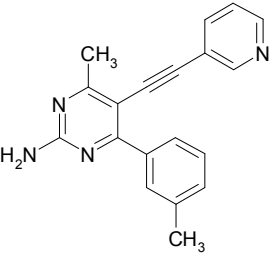
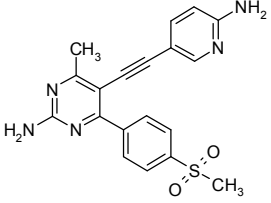
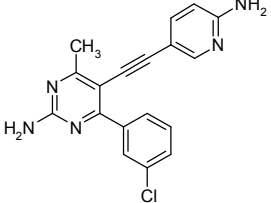
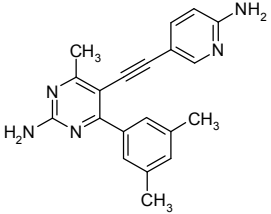
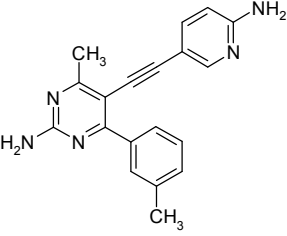
ES 2 597 903 T3

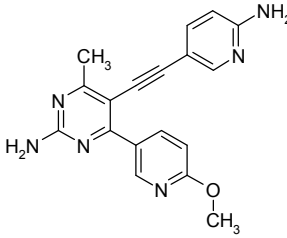
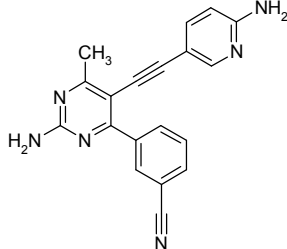
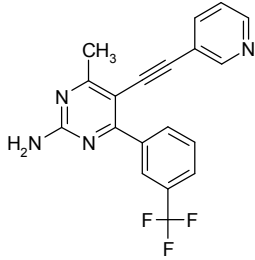
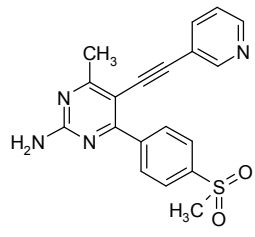
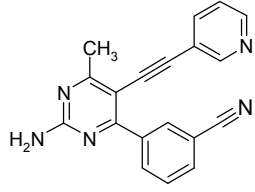
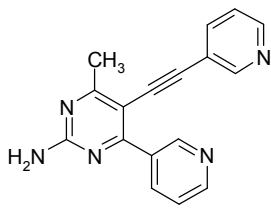
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
14	A-39		448	1,84
15	A-30		394	1,66
16	A-39		379	1,69
17	A-30		405	1,59
18	A-32		305	1,06
19	A-32		333	1,10

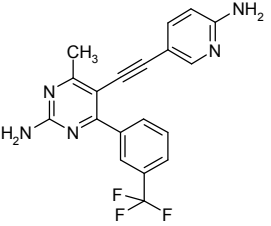
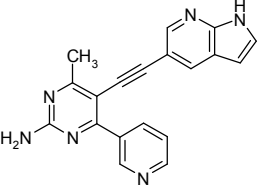
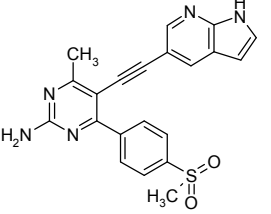
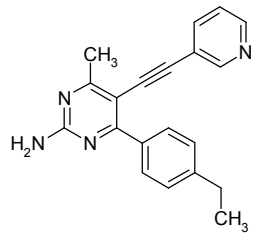
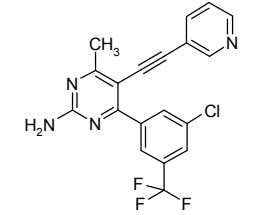
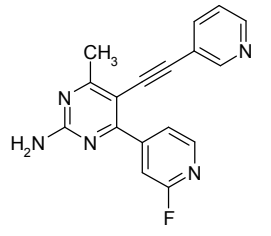
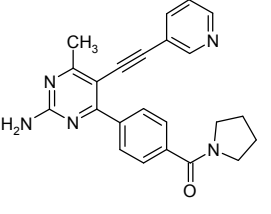
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
20	A-45		358	1,04
21	A-32		378/379	0,94
22	A-32		345	1,05
23	A-32		331	1,03
24	A-45		291	0,80
25	A-45		304	0,98

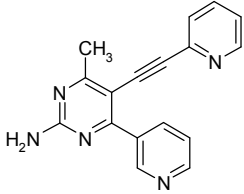
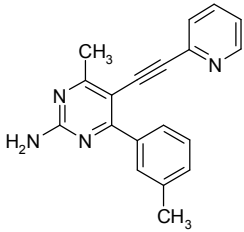
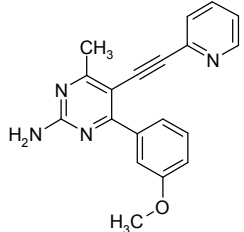
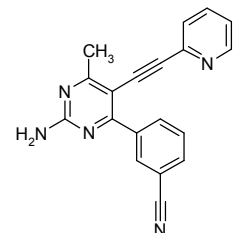
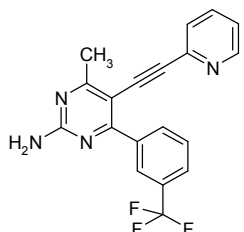
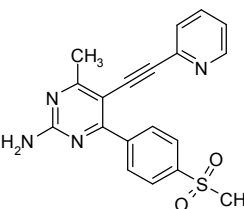
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
26	A-45		320	0,94
27	A-45		315	0,92
28	A-45		368	0,86
29	A-32		303	0,81
30	A-32		335	1,06
31	A-32		305	1,01

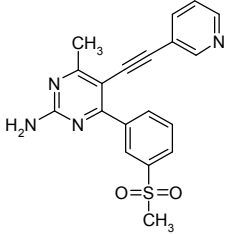
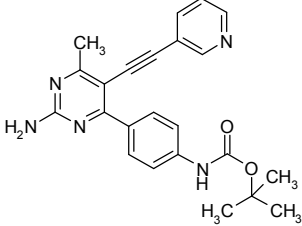
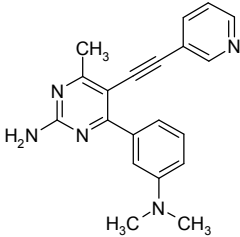
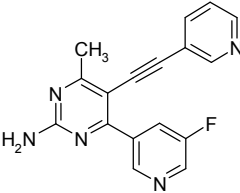
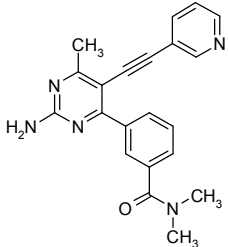
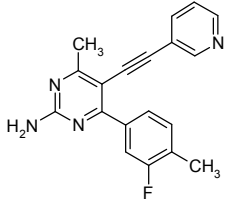
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
32	A-32		288	0,89
33	A-32		344	0,92
34	A-32		302	0,92
35	A-32		357	0,73
36	A-32		313	1,11
37	A-32		317	1,80

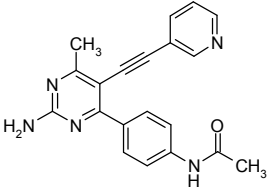
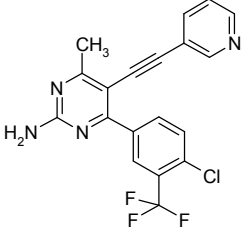
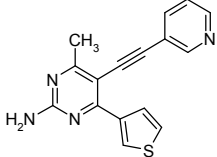
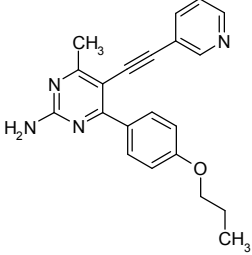
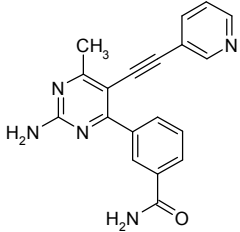
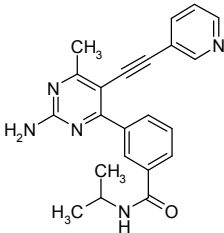
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
38	A-32		321	1,96
39	A-32		315	1,99
40	A-32		301	1,89
41	A-30		380	1,52
42	A-33		336/338	1,83
43	A-33		330	1,85
44	A-33		316	1,74

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
45	A-33		333	1,59
46	A-28		327	1,65
47	A-27		355	2,04
48	A-30		365	1,60
49	A-32		312	1,77
50	A-32		288	1,50

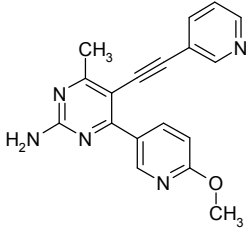
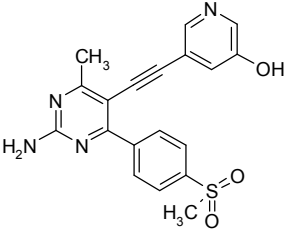
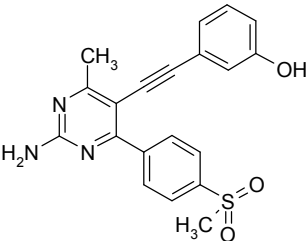
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
51	A-33		370	1,90
52	A-44		327	1,63
53	A-44		404	1,72
54	A-32		315	1,15
55	A-32		389/391	1,23
56	A-32		306	0,96
57	A-32		384	0,97

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
58	A-31		288	0,89
59	A-31		301	1,09
60	A-31		317	1,04
61	A-31		312	1,02
62	A-31		355	1,14
63	A-31		365	2,92

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
64	A-32		365	0,95
65	A-32		402	1,12
66	A-32		330	1,06
67	A-32		306	0,95
68	A-32		358	0,93
69	A-32		319	1,11

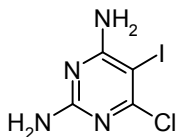
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
70	A-32		344	0,91
71	A-32		389/391	1,20
72	A-32		293	1,03
73	A-32		345	1,15
74	A-32		330	0,88
75	A-32		372	0,98

N°	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
76	A-32		330	0,87
77	A-32		331	1,09
78	A-32		251	1,00
79	A-32		339/341	1,14
80	A-32		335	1,06
81	A-32		364/366	0,90
82	A-32		319	1,10

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
83	A-32		318	0,99
84	A-30		381	0
85	A-30		380	1,50

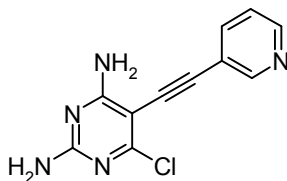
Intermedios B

B-1) 6-Cloro-5-yodo-pirimidina-2,4-diamina

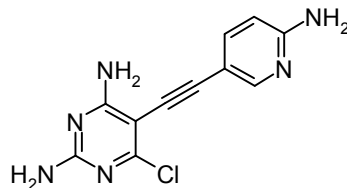


- 5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 25 g (173 mmol) de 6-cloro-pirimidina-2,4-diamino y 39 g (173 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación del producto en agua: 38,8 g (83%).

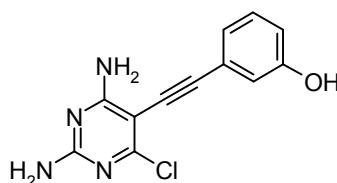
B-2) 6-Cloro-5-piridin-3-iletinil-pirimidina-2,4-diamina



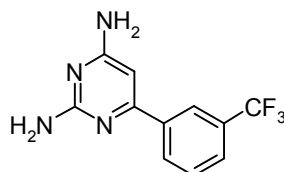
- 10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,0 g (3,7 mmol) de 6-cloro-5-yodo-pirimidina-2,4-diamina, 494 g (4,79 mmol) 3-etinilpiridina, 70 mg (0,37 mmol) de CuI, 259 mg (0,37 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 85 ml de trietilamina 60 ml de DMF seca. Rendimiento después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice: 800 mg (88%).

B-3) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-6-cloro-pirimidina-2,4-diamina

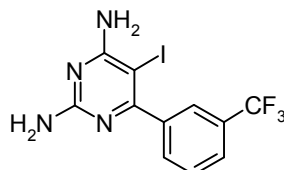
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 850 mg (3,1 mmol) de 6-cloro-5-yodo-pirimidina-2,4-diamina, 2,2 g (19 mmol) de 5-etinil-2-amino-piridina, 59 mg (0,31 mmol) de CuI, 218 mg (0,31 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 21 ml de trietilamina en 25 ml de DMF seca. Rendimiento después de la purificación por RP-HPLC: 720 mg (88%).

B-4) 3-(2,4-Diamino-6-cloro-pirimidin-5-iletinil)-fenol

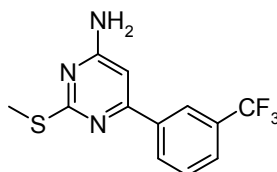
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 500 mg (1,8 mmol) de 6-cloro-5-yodo-pirimidina-2,4-diamina, 827 mg (7,0 mmol) de 3-etinil-fenol, 35 mg (0,19 mmol) de CuI, 129 mg (0,19 mmol) de PdCl₂(PPh₃)₂ y 4,1 ml de trietilamina en 4 ml de DMF seca. Rendimiento después de la purificación por RP-HPLC: 511 mg (100%).

B-5) 6-(3-Trifluorometil-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 (A) partiendo de 1,3 g (9,0 mmol) de 6-cloro-pirimidina-2,4-diamina, 2,2 g (12 mmol) de ácido 3-trifluorofenil borónico, 260 mg de Pd(PPh₃)₄ y 7,7 ml de una solución acuosa de K₂CO₃ 2 M y 26 ml de dimetoxietano. Rendimiento después de la cromatografía por RP-HPLC: 1,25 g (55%).

B-6) 5-Yodo-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2,4-diamina

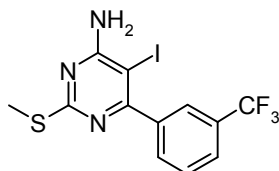
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 1,8 g (7,1 mmol) de 6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidina-2,4-diamina y 1,8 g (7,8 mmol) de NIS. Rendimiento: 2,0 g (74%).

B-7) 2-Metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina

25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 (C) partiendo de 1,0 g (5,7 mmol) de 6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina, 1,4 g (7,4 mmol) de ácido 3-trifluorofenilborónico, 164 mg de Pd(PPh₃)₄

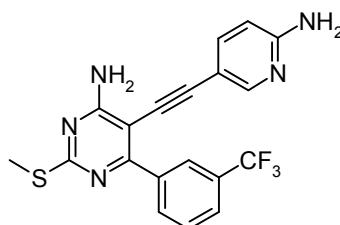
y 1,6 g (11 mmol) de K_2CO_3 en una mezcla de DME/agua (16/5 v/v). El disolvente se retira a presión reducida y el producto en bruto se separa entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 y se retira por filtración. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se emplea sin purificación adicional. Rendimiento: 2,14 g (100%).

5 **B-8) 5-Yodo-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina**



El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 2,0 g (7,0 mmol) de 2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina y 1,6 g (7,0 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación: 1,9 g (66%).

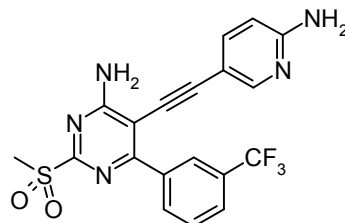
10 **B-9) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-2-metilsulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina**



El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 850 mg (2,1 mmol) de 5-yodo-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina, 1,5 g (12,4 mmol) de 5-etinil-2-amino-piridina, 39 mg (0,21 mmol) de CuI , 145 mg (0,21 mmol) de $PdCl_2(PPh_3)_2$ y 2,9 ml de trietilamina en 15 ml de DMF seca. Rendimiento después de la purificación por RP-HPLC: 427 mg (52%).

15

B-10) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-2-metanosulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina

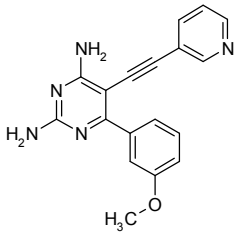
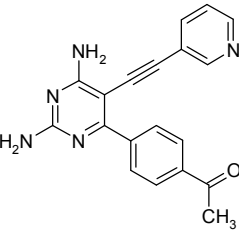
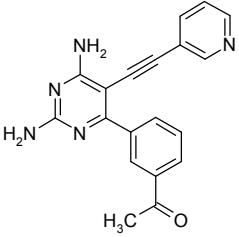
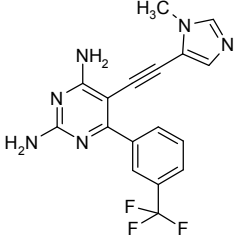
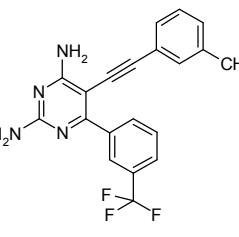
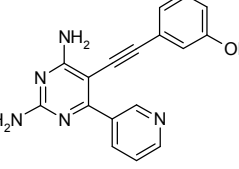


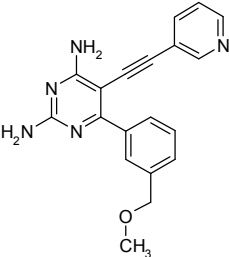
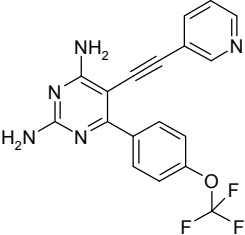
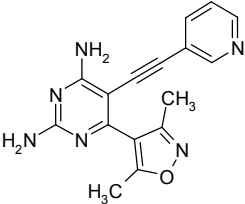
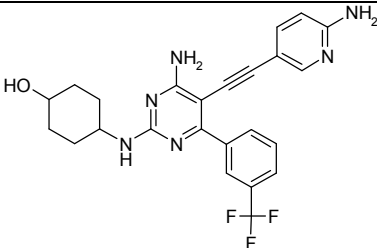
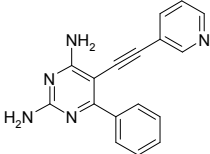
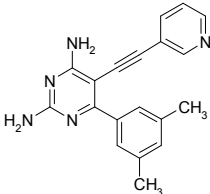
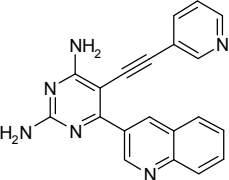
Se añade m-CPBA (859 mg, 5,0 mmol) a una solución de 1,0 g (2,5 mmol) de 5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-2-metilsulfanil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina en 100 ml de DCM. Después de la agitación durante 48 h a TA, se añaden 215 mg más de m-CPBA y la mezcla se agita durante 24 h más. Se forma una mezcla de sulfona y sulfóxido. El precipitado se retira por filtración y se lava con DCM (510 mg). Se aísla más cantidad de producto a partir de la fase líquida después de la extracción con agua y la retirada del disolvente de la fase orgánica. Rendimiento: 1,1 g (100%).

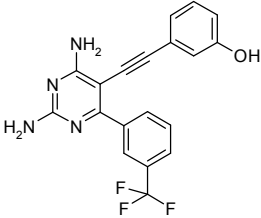
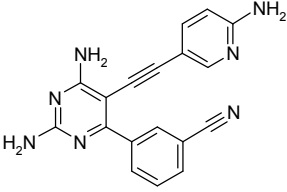
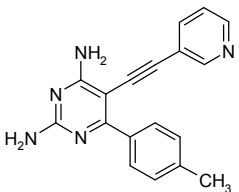
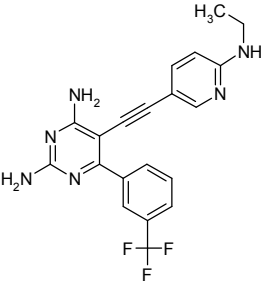
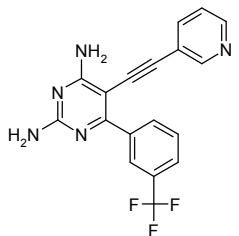
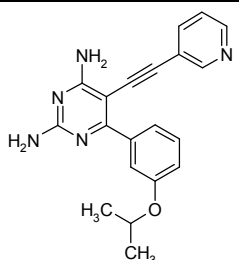
20

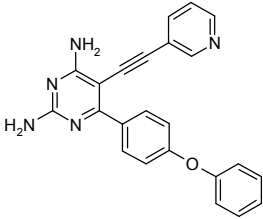
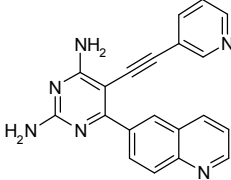
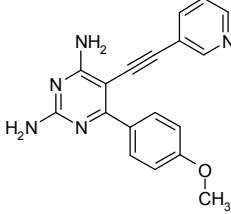
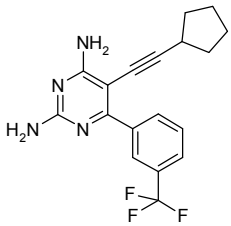
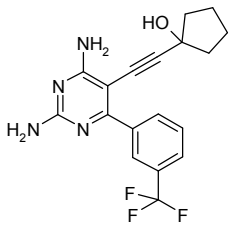
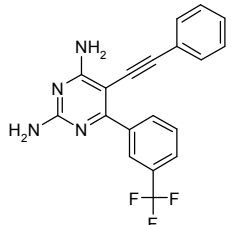
Ejemplos 86-139

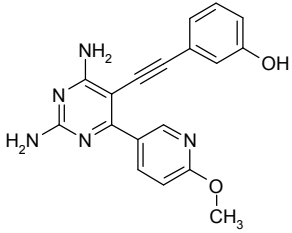
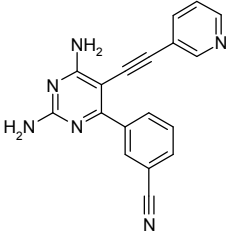
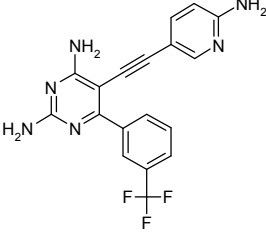
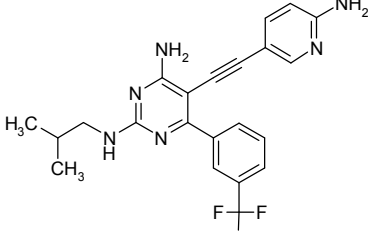
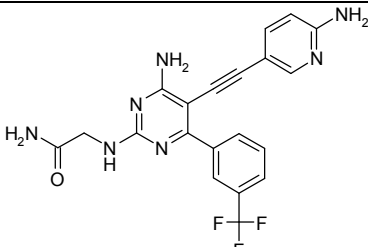
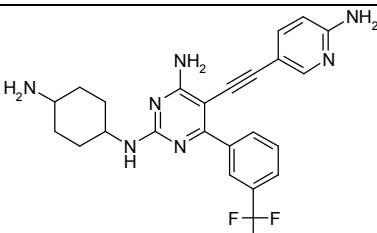
25 Los Ejemplos 86-139 se sintetizan de acuerdo con los procedimientos generales PG2 (reacción Sonogashira), PG4 (acoplamiento de Suzuki) o PG6 (desplazamiento nucleófilo) como se ha indicado anteriormente. Los haluros apropiados requeridos para la síntesis pueden deducirse a partir de la tabla de ejemplos.

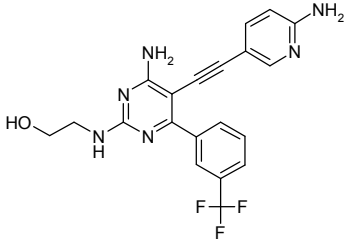
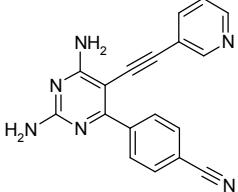
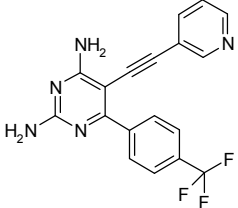
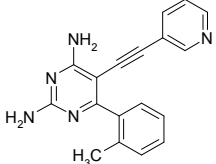
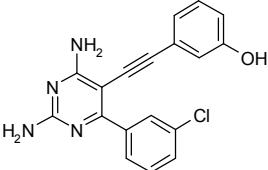
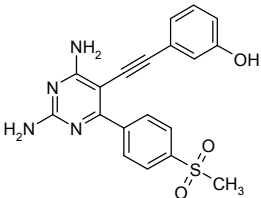
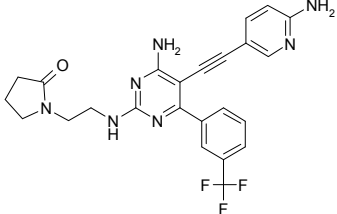
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
86	B-2		318	0,96
87	B-2		330	0,91
88	B-2		330	0,91
89	B-6		359	0,97
90	B-6		369	1,25
91	B-4		304	1,41

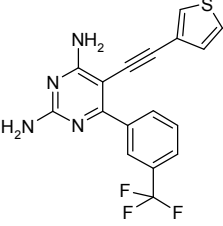
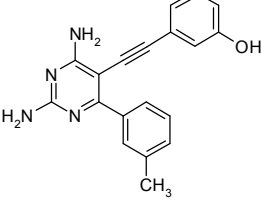
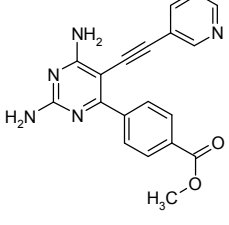
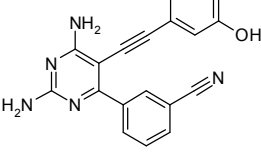
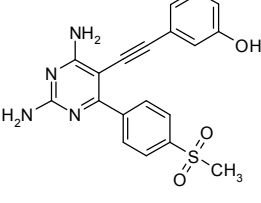
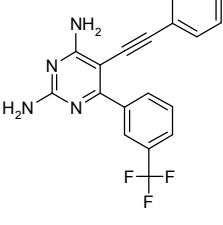
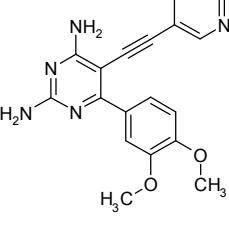
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
92	B-2		332	0,92
93	B-2		372	1,09
94	B-2		307	0,85
95	B-10		469	1,89
96	B-2		288	1,55
97	B-2		316	1,04
98	B-2		339	0,94

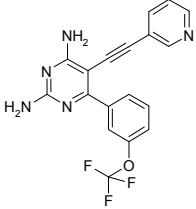
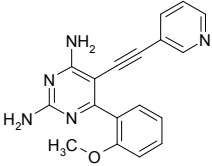
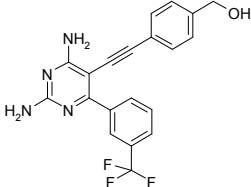
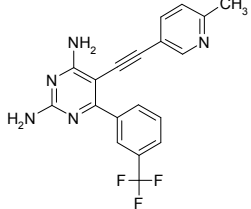
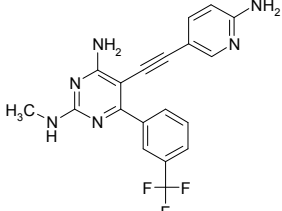
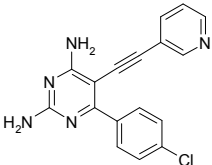
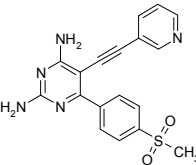
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
99	B-4		371	1,93
100	B-3		328	1,49
101	B-2		302	1,00
102	B-6		399	2,00
103	B-6		356	1,86
104	B-2		346	1,05

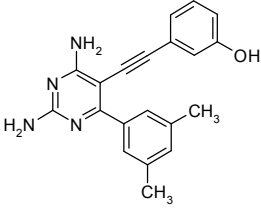
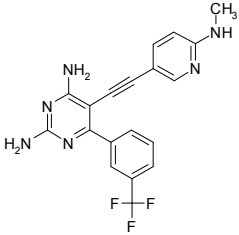
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
105	B-2		380	1,12
106	B-2		339	0,88
107	B-2		318	0,96
108	B-6		347	1,24
109	B-6		363	1,11
110	B-6		355	2,50

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
111	B-4		334	1,62
112	B-2		313	1,60
113	B-6		371	1,76
114	B-10		427	2,28
115	B-10		428	1,68
116	B-10		468	1,91

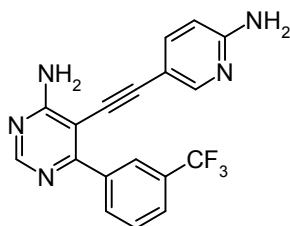
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
117	B-10		415	1,76
118	B-2		313	0,94
129	B-2		356	1,08
120	B-2		302	0,95
121	B-4		337	1,85
122	B-4		381	1,52
123	B-10		482	1,85

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
124	B-6		361	1,19
125	B-4		317	1,79
126	B-2		346	0,96
127	B-4		328	1,68
128	B-4		381	1,31
129	B-6		355	2,10
130	B-2		348	0,91

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
131	B-2		372	1,08
132	B-2		318	0,91
133	B-6		385	1,06
134	B-6		370	1,94
135	B-10		385	1,94
136	B-2		322/324	1,03
137	B-2		366	0,86

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
138	B-4		331	1,88
139	B-6		385	1,88

140) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina



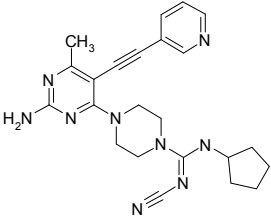
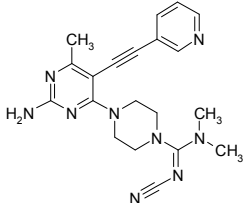
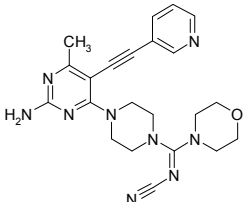
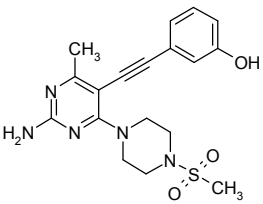
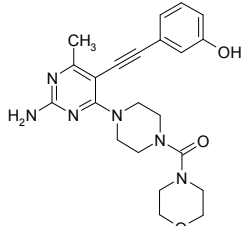
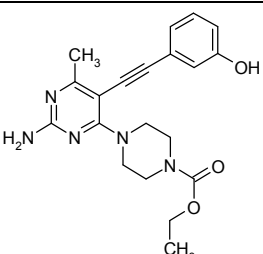
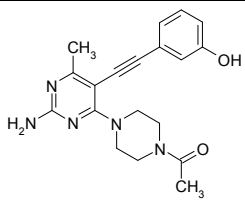
5 Una solución de 60 mg (0,080 mmol) de 5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-2-metanosulfonil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamina (B-10) y 15,7 mg (0,42 mmol) de borohidruro sódico en 1 ml de EtOH se agita a 80°C durante 60 minutos. El compuesto del título se purifica a partir de la mezcla de reacción en bruto por RP-HPLC (gradiente de ACN/H₂O). Rendimiento: 1,4 mg (5%).

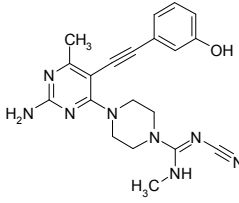
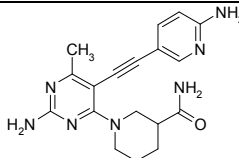
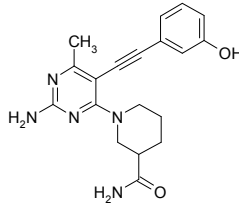
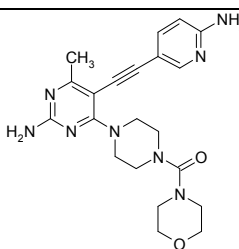
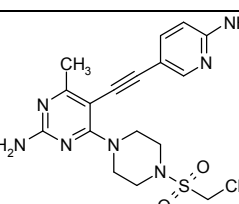
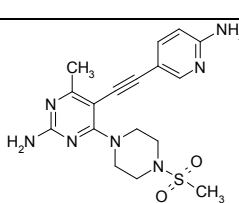
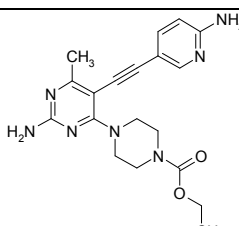
Ejemplos 141-212

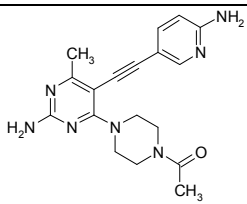
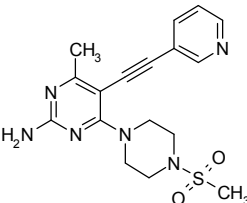
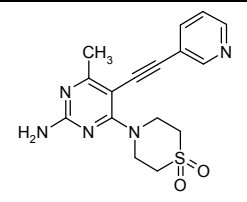
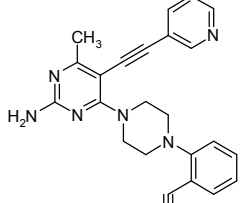
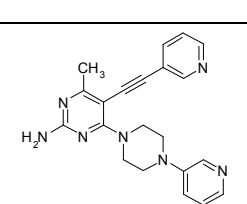
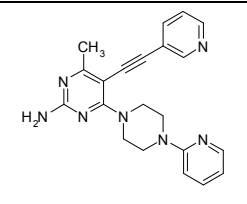
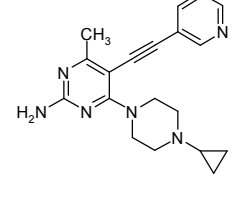
10 Los Ejemplos 141 a 212 se sintetizan de acuerdo con los procedimientos generales PG2 (reacción de Sonogashira) y PG6 (desplazamiento nucleófilo) que se han indicado anteriormente. Los haluros apropiados requeridos para la síntesis pueden deducirse a partir de la tabla de ejemplos.

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
141	A-32		379	1,63
142	A-32		474	1,84
143	A-32		407	1,56
144	A-32		445	1,42
145	A-32		391	1,67
146	A-32		365	1,57

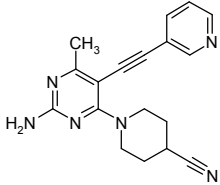
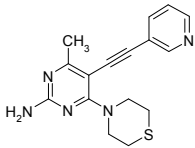
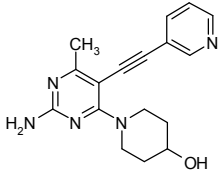
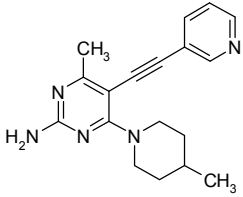
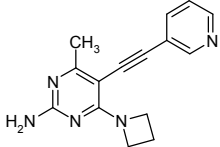
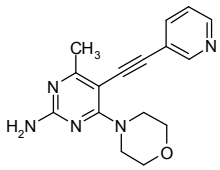
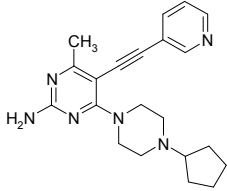
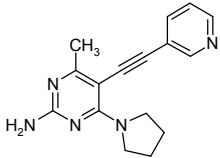
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
147	A-32		445	1,53
148	A-32		474	1,44
149	A-32		419	1,37
150	A-34		322	1,2-1,4
151	A-34		402	1,63
152	A-32		420	1,54
153	A-32		499	1,80

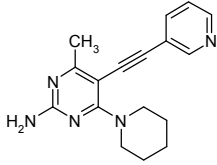
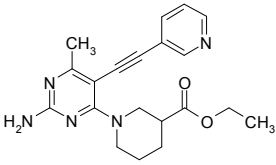
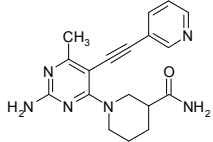
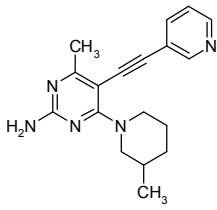
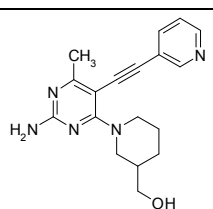
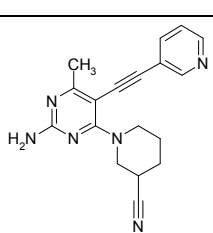
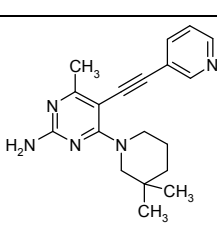
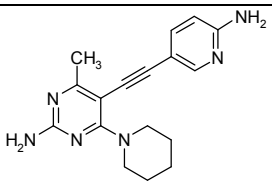
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
154	A-32		402	1,57
155	A-32		390	1,54
156	A-32		432	1,53
157	A-34		388	1,53
158	A-34		423	
159	A-34		382	1,74
160	A-34		352	1,42

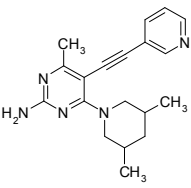
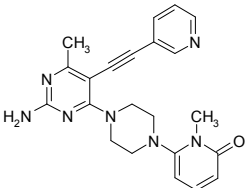
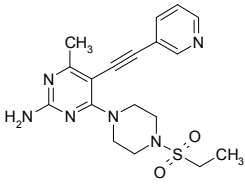
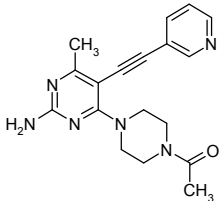
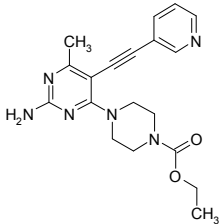
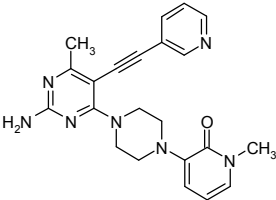
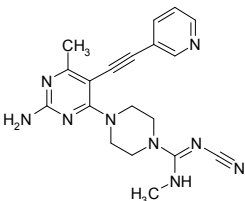
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
161	A-34		391	1,45
162	A-33		352	1,33
163	A-34		352	1,38
164	A-33		423	1,47
165	A-33		402	1,54
166	A-33		388	1,49
167	A-33		382	1,65

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
168	A-33		352	1,41
169	A-32		373	1,56
170	A-32		344	1,69
171	A-32		396	2,24
172	A-32		372	1,61
173	A-32		372	1,63
174	A-32		335	1,42

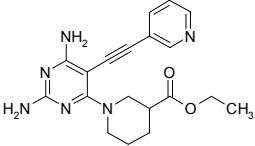
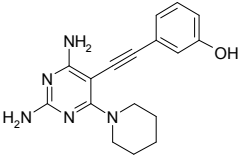
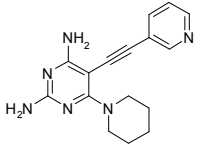
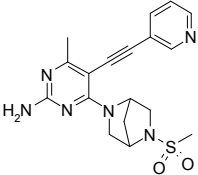
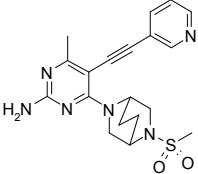
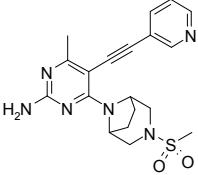
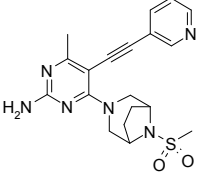
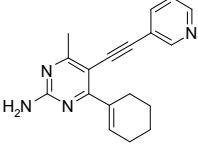
ES 2 597 903 T3

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
175	A-32		319	2,34
176	A-32		312	2,45
177	A-32		310	2,13
178	A-32		308	2,69
179	A-32		266	2,25
180	A-32		296	2,21
181	A-32		363	2,02
182	A-32		280	1,91

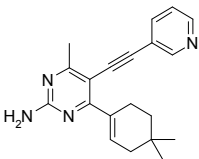
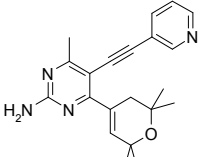
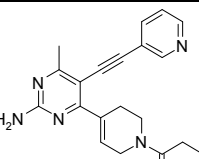
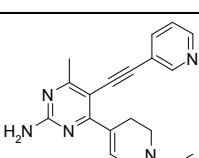
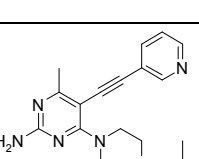
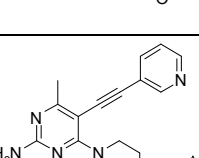
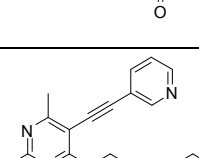
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
183	A-32		294	1,86
184	A-32		366	1,88
185	A-32		337	1,39
186	A-32		308	1,98
187	A-32		324	1,57
188	A-32		319	1,64
189	A-32		322	2,04
190	A-33		309	1,72

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
191	A-32		322	2,06/2,09
192	A-32		402	1,63
193	A-32		387	1,66
194	A-32		337	1,47
195	A-32		367	1,76
196	A-32		402	1,64
197	A-32		376	1,49

ES 2 597 903 T3

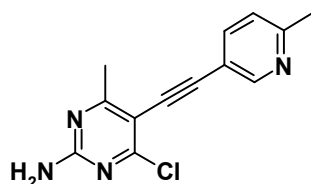
Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
198	B-2		367	1,74
199	B-4		310	1,81
200	B-2		295	1,71
201	A-32		385	
202	A-32		399	
203	A-32		399	
204	A-32		399	
205	A-32		291	

ES 2 597 903 T3

Nº	Educto	Estructura	[M+H] ⁺	t _{Ret} [min]
206	A-32		319	
207	A-32		349	
208	A-32		348	
209	A-32		370	
210	A-32		365	
211	A-32		363	
212	A-32		407	

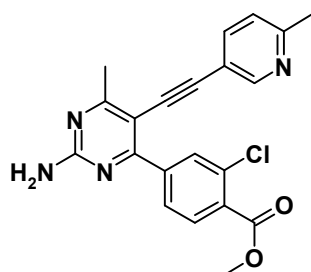
Intermedios C

C-46) 4-Cloro-6-metil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina



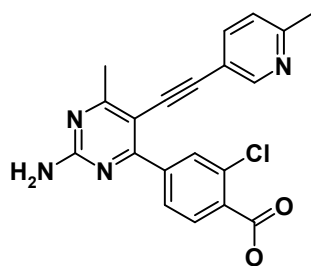
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 1,0 g (3,7 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-yodo-pirimidin-2-ilamina usando 570 mg (3,7 mmol) de 5-etinil-2-metil-piridina, 71 mg (0,37 mmol) de CuI, 260 mg (0,37 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) y 5,1 ml (27 mmol) de trietilamina en 40 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 55°C. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH (100:0 -> 85:15, 30 min). Rendimiento: 270 mg (28%).

10 C-47) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico



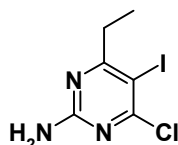
15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 200 mg (0,77 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 249 mg (1,16 mmol) de ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 24 mg (0,16 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 205 mg (1,47 mmol) de K₂CO₃ en 3 ml de DME/H₂O (3:1 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y puede usarse sin purificación adicional. Rendimiento: 235 mg (77%).

C-48) Ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico

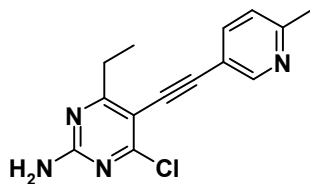


20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 235 mg (0,6 mmol) de ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-cloro benzoico usando 0,9 ml (0,9 mmol) de NaOH 1 N en THF. Rendimiento: 130 mg (57%).

C-49) 4-Cloro-6-etil-5-yodo-pirimidin-2-ilamina

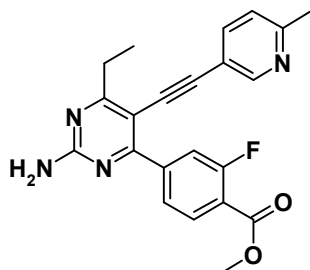


25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG1 partiendo de 2,5 g (16 mmol) de 4-cloro-6-etil-pirimidin-2-ilamina y 3,7 g (16 mmol) de NIS. Rendimiento después de la precipitación de la mezcla de reacción: 3,83 g (85%).

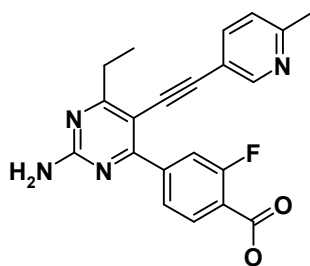
C-50) 4-Cloro-6-etil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina

5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 300 g (1,1 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-yodo-pirimidin-2-ilamina usando 160 mg (1,1 mmol) de clorhidrato de 5-etinil-2-metil-piridina, 20 mg (0,11 mmol) de CuI, 74 mg (0,11 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) y 1,5 ml (10,6 mmol) de trietilamina en 11 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 60°C. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el producto se purifica por PR-HPLC.

Rendimiento: 130 mg (45%).

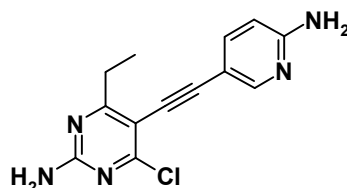
C-51) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-6-etil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico

10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 130 mg (0,48 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 142 mg (0,7 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 14 mg (0,01 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 133 mg (1,0 mmol) de K₂CO₃ en 2,25 ml de DME/H₂O (10:1 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y puede usarse sin purificación adicional. Rendimiento: 125 mg (67%).

C-52) Ácido 4-[2-amino-6-etil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico

20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 130 mg (0,47 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-6-etil-5-(6-metil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico usando 470 μl (0,47 mmol) de NaOH 1 N en 3 ml de THF. El producto precipita de la mezcla de reacción y se aísla por filtración.

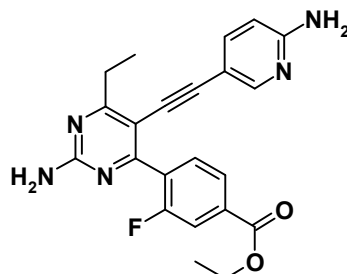
Rendimiento: 77 mg (62%).

C-53) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-4-cloro-6-etil-pirimidin-2-ilamina⁵³

25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 3,0 g (10,6 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-yodo-pirimidin-2-ilamina usando 1,37 mg (12 mmol) de 5-etinil-2-amino-piridina, 200 mg (1,1 mmol)

de CuI, 740 mg (1,1 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) y 15 ml (106 mmol) de trietilamina en 60 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 65°C. A la mezcla de reacción se le añaden pequeñas cantidades de agua y el producto precipitado se retira por filtración y se lava posteriormente con DMF, H₂O y éter dietílico. El producto en bruto se cristaliza de nuevo en DMF (Rendimiento: 1,65 g). Se aísla más cantidad de producto a partir de las aguas madre por RP-HPLC. (Rendimiento: 325 mg). Rendimiento global: 1,97 g (68%).

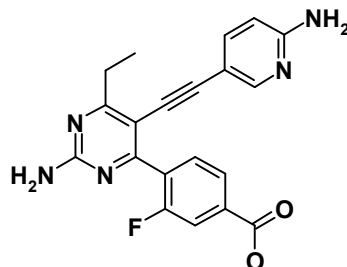
C-54) Éster etílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-3-fluoro-benzoico



El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 300 mg (1,1 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 349 mg (1,6 mmol) de ácido 2-fluoro-4-etoxicarbonilfenil borónico, 34 mg (0,22 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 291 mg (2,1 mmol) de K₂CO₃ en 5 ml de DME/H₂O (5:2 v/v). Después de agitar dos veces durante 60 min a 130°C con irradiación con microondas, la conversión del material de partida es de aproximadamente 75% y se forma una mezcla de aproximadamente 1:1 del producto deseado y el éster saponificado. El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico. Rendimiento: 155 mg (35%).

Las aguas madre contienen el ácido carboxílico correspondiente que puede aislarse junto con el ácido obtenido de la saponificación del éster.

C-55) Ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-3-fluoro-benzoico

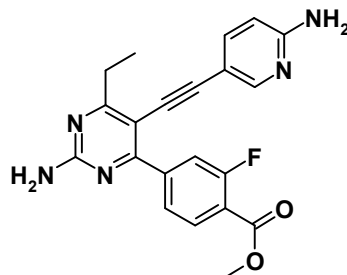


El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 200 mg (0,54 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-3-fluoro-benzoico usando 0,81 ml (0,81 mmol) de NaOH 1 N en 4 ml de THF.

Después de que se complete la reacción, la mezcla de reacción se combina con las aguas madre del acoplamiento de Suzuki anterior. El pH se ajusta a 4-5 (usando HCl 1 N), después de lo cual el producto precipita de la mezcla de reacción y se aísla por filtración.

Rendimiento: 240 mg (al 58% en dos etapas).

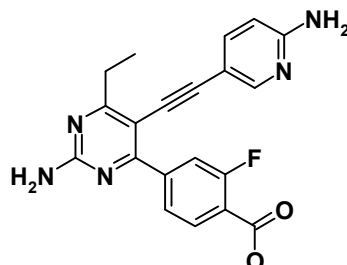
C-56) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 500 mg (1,8 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 542 mg (2,7 mmol) de ácido 3-fluoro-4-

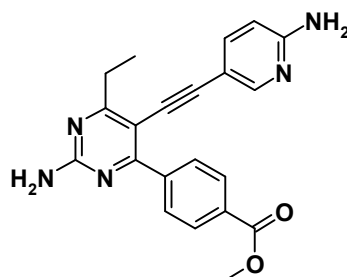
5 metoxicarbonilfenil borónico, 56 mg (0,37 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 611 mg (4,4 mmol) de K₂CO₃ en 10 ml de DME/H₂O (9:1 v/v). Después de agitar dos veces durante 60 min a 130°C con irradiación con microondas, la conversión del material de partida es de aproximadamente 75% y se forma una mezcla de aproximadamente 1:4 del producto deseado y el éster saponificado. El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico. Rendimiento: 537 mg (75%).

C-57) Ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 630 mg (1,6 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico usando 1,6 ml (1,6 mmol) de NaOH 1 N en 10 ml de THF. El precipitado se recoge por filtración y se lava con THF. Rendimiento: 580 mg (96%).

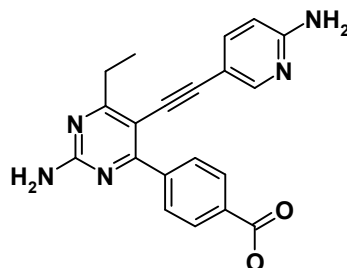
C-58) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-benzoico



15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 300 mg (1,1 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 296 mg (1,6 mmol) de ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico, 34 mg (0,22 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 290 mg (2,1 mmol) de K₂CO₃ en 5 ml de DME/H₂O (5:2 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico. Rendimiento: 120 mg (29%).

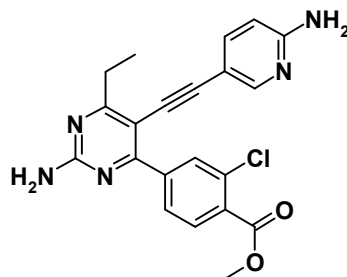
20 Las aguas madre contienen el ácido carboxílico correspondiente que puede aislarse junto con el ácido obtenido de la saponificación del éster.

C-59) Ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-benzoico

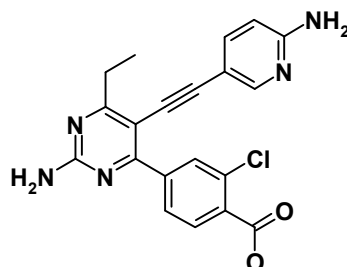


25 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 120 mg (0,32 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-benzoico usando 0,48 ml (0,48 mmol) de NaOH 1 N en 3 ml de THF.

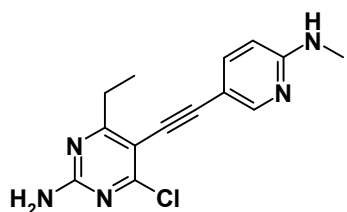
Durante el tratamiento, la mezcla de reacción se combina con las aguas madre del acoplamiento de Suzuki anterior (que contienen cantidades adicionales del producto), el pH se ajusta a pH 4-5 (usando HCl 1 N), después de lo cual el producto precipita y se aísla por filtración. El producto se lava con agua y éter dietílico. Rendimiento: 400 mg (>100% en 2 etapas).

C-60) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico

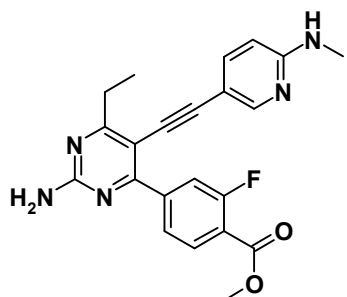
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 700 mg (2,6 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 822 mg (3,8 mmol) de ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 80 mg (0,37 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 678 mg (4,8 mmol) de K₂CO₃ en 9 ml de DME/H₂O (7:2 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua, éter dietílico, isopropanol y éter dietílico de nuevo. Rendimiento: 951 mg (91%).

C-61) Ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico

10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 951 mg (2,3 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-etil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico usando 3,5 ml (3,5 mmol) de NaOH 1 N en 16 ml de THF. El producto precipita de la mezcla de reacción y se aísla por filtración. El producto se lava con THF y éter dietílico. Rendimiento: 345 mg (38%).

C-62) 4-Cloro-6-etil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina

15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 3,0 g (10,6 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-yodo-pirimidin-2-ilamina usando 1,5 g (11,6 mmol) de 5-etinil-2-aminometil-piridina, 201 mg (1,1 mmol) de CuI, 743 mg (1,1 mmol) de cloruro bis-(trifenilfosfina)paladio (II) y 15 ml (106 mmol) de trietilamina en 25 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 3 días a 50°C. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el producto se aísla por cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 1,54 g (51%).

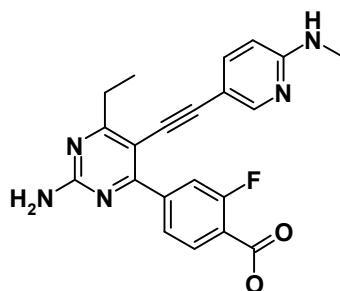
C-63) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-6-etil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico

5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 330 mg (1,2 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-(6-aminometil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 344 mg (1,7 mmol) de ácido 3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 36 mg (0,23 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 307 mg (2,2 mmol) de K₂CO₃ en 7 ml de DME/H₂O (5:2 v/v). Después de agitar durante 60 min a 130°C con irradiación con microondas, se forma una mezcla de aproximadamente 1:1 del producto deseado y el éster saponificado. El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico.

Rendimiento: 238 mg (51%).

Las aguas madre contienen el ácido carboxílico correspondiente que puede aislarse junto con el ácido obtenido de la saponificación del éster.

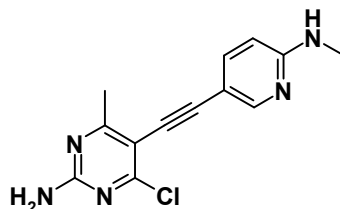
10 **C-64) Ácido 4-[2-amino-6-etil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico**



El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 238 mg (0,59 mmol) de éster etílico del ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico usando 0,88 ml (0,88 mmol) de NaOH 1 N en 3 ml de THF.

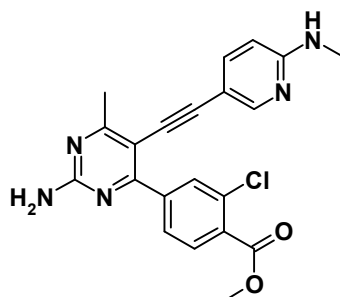
15 Durante el tratamiento, la mezcla de reacción se combina con las aguas madre del acoplamiento de Suzuki anterior (que contienen cantidades adicionales del producto), el pH se ajusta a pH 4-5 (usando HCl 1 N), después de lo cual el producto precipita y se aísla por filtración. El producto se lava con agua y éter dietílico. Rendimiento: 517 mg (114% en 2 etapas).

C-65) 4-Cloro-6-metil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina



20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG2 partiendo de 3,0 g (10,6 mmol) de 4-cloro-6-etil-5-yodo-pirimidin-2-ilamina usando 1,5 g (11,6 mmol) de 5-etil-2-aminometil-piridina, 201 mg (1,1 mmol) de CuI, 743 mg (1,1 mmol) de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II), 15 ml (106 mmol) de trietilamina en 25 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 3 días a 50°C. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el producto se aísla por cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 1,54 g (51%).

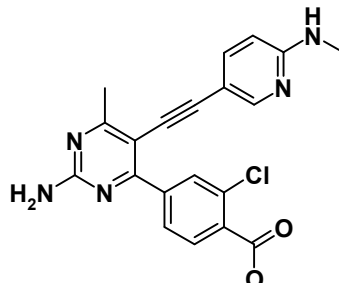
25 **C-66) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico**



30 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 500 mg (1,8 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-aminometil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 587 mg (2,7 mmol) de ácido 3-cloro-4-

metoxycarbonilfenil borónico, 56 mg (0,23 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y 5100 mg (3,7 mmol) de K_2CO_3 en 6 ml de DME/ H_2O (5:1 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua. Rendimiento: 740 mg (99%).

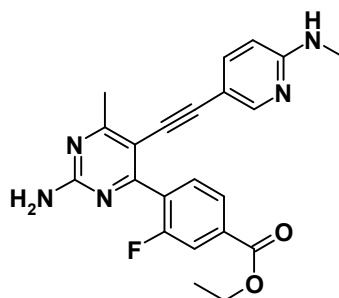
C-67) Ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico



5

El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 700 mg (1,7 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico usando 2,6 ml (2,6 mmol) de NaOH 1 N en 10 ml de THF. El producto precipita y se aísla por filtración. El producto se lava con agua y se usa sin purificación adicional. Rendimiento: 370 mg (55%).

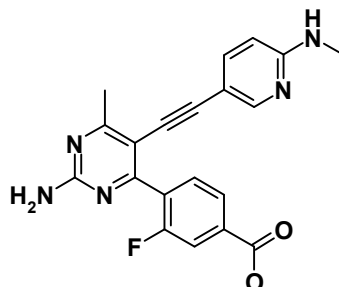
10 C-68) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-6-etil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-3-fluoro-benzoico



15

El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 500 mg (1,8 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-aminometil-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 581 mg (2,7 mmol) de ácido 2-fluoro-4-etoxycarbonilfenil borónico, 56 mg (0,37 mol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y 510 mg (3,7 mmol) de K_2CO_3 en 6 ml de DME/ H_2O (5:1 v/v). Después de la agitación durante 2 x 30 min a 120°C con irradiación con microondas, el producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con DMF, MeOH, agua y éter dietílico. Rendimiento: 637 mg (86%).

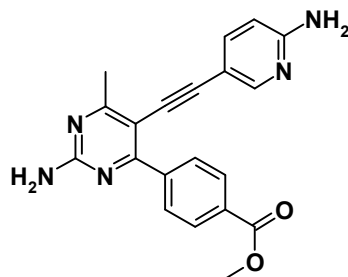
C-69) Ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-3-fluoro-benzoico



20

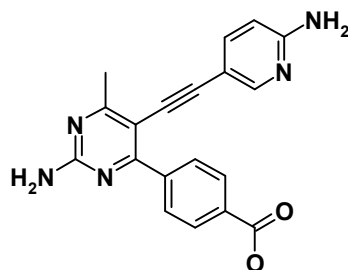
El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 640 mg (1,6 mmol) de éster etílico del ácido 4-[2-amino-6-metil-5-(6-metilamino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico usando 2,4 ml (2,4 mmol) de NaOH 1 N en 10 ml de THF. El producto precipita y se aísla por filtración. El producto se lava con agua. Rendimiento: 620 mg (104%, contiene una pequeña cantidad de material de partida del acoplamiento de Suzuki anterior).

25

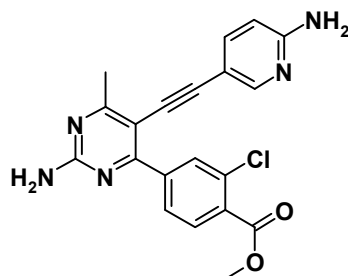
C-70) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-benzoico

5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 2,0 g (7,7 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 2,1 g (11,6 mmol) de ácido 4-metoxicarbonilfenil borónico, 240 mg (1,5 mmol) de Pd(PPh₃)₄, 2,2 g (15,4 mmol) de K₂CO₃ en 20 ml de DME/H₂O (4:1 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico.

Rendimiento: 2,3 g (98%).

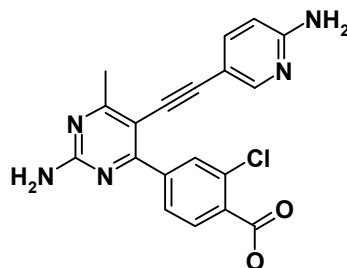
C-71) Ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-benzoico

10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 2,3 g (6,4 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-benzoico usando 9,6 ml (9,6 mmol) de NaOH 1 N en 20 ml de THF. El producto precipita, se aísla por filtración y se lava con agua. Rendimiento: 2,2 g (99%).

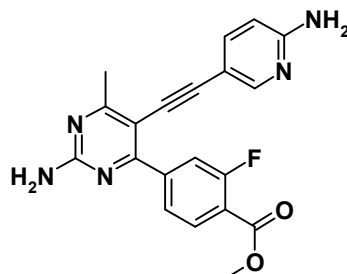
C-72) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro benzoico

15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 1,0 mg (3,9 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 1,2 g (5,8 mmol) de ácido 2-cloro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 120 mg (0,77 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 1,0 g (7,3 mmol) de K₂CO₃ en 12 ml de DME/H₂O (5:1 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico.

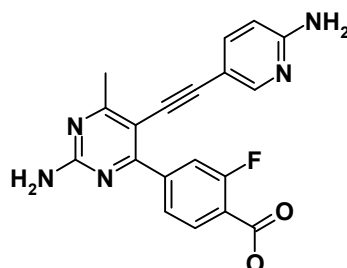
20 Rendimiento: 1,24 g (82%).

C-73) Ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro benzoico

5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 1,24 g (3,1 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico usando 4,7 ml (4,7 mmol) de NaOH 1 N en 22 ml de THF. El producto precipita y se aísla por filtración. El producto se lava con THF y éter dietílico. Rendimiento: 1,13 g (95%).

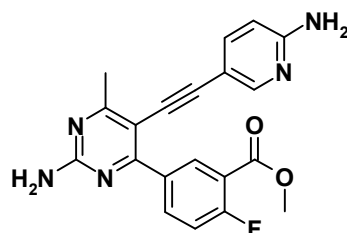
C-74) Éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico

10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 2,0 g (7,7 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 2,3 g (11,6 mmol) de ácido 2-fluoro-4-metoxicarbonilfenil borónico, 240 mg (1,5 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 2,6 g (18,5 mmol) de K₂CO₃ en 24 ml de DME/H₂O (5:1 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico. Rendimiento: 2,9 g (100%).

C-75) Ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluoro benzoico

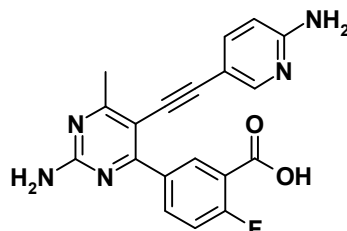
15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 3,0 g (8,0 mmol) de éster metílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluorobenzoico usando 12 ml (12 mmol) de NaOH 1 N en 30 ml de THF. El producto precipita y se aísla por filtración. El producto se lava con agua.

20 Rendimiento: 2,2 g (76%).

C-76) Éster metílico del ácido 5-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico

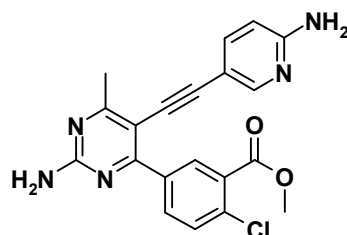
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 1,5 g (5,8 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 1,7 g (8,7 mmol) de ácido (4-fluoro-3-metoxicarbonil)fenil borónico, 67 mg (0,58 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 2,6 g (18,5 mmol) de K₂CO₃ en 18 ml de DME/H₂O/etanol (10:5:1 v/v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico, produciendo 1,95 g (5,2 mmol) del producto deseado, que se usa sin purificación adicional.

C-77) Ácido 5-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico



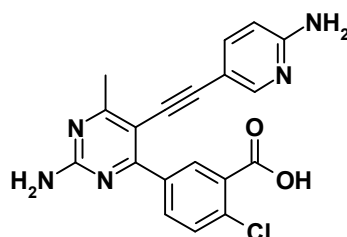
10 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 1,95 g (5,1 mmol) de éster metílico del ácido 5-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-fluoro-benzoico usando 500 mg (11,9 mmol) de LiOH en 40 ml de THF y 10 ml de agua. El producto precipita y se aísla por filtración. El producto se lava con MeOH, produciendo 1,76 g (4,48 mmol) del producto deseado.

C-78) Éster metílico del ácido 5-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro benzoico



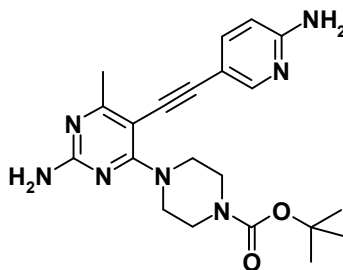
15 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG4 partiendo de 1,5 g (5,8 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina usando 1,36 g (6,35 mmol) de ácido 4-cloro-3-metoxicarbonil)fenil borónico, 202 mg (0,29 mmol) de Pd(PPh₃)₄, 2,6 g (18,5 mmol) de K₂CO₃ en 16 ml de DME/H₂O (5:1 v/v). El producto precipita de la mezcla de reacción, se retira por filtración y se lava con agua y éter dietílico, produciendo 1,76 g (4,4 mmol) del producto deseado, que se usa sin purificación adicional.

C-79) Ácido 5-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico

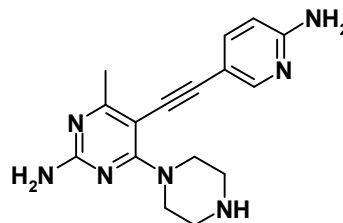


20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 2,28 g (5,78 mmol) de éster metílico del ácido 5-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-2-cloro-benzoico usando 347 mg (14,4 mmol) de LiOH en 20 ml de THF y 1 ml de agua. El producto precipita y se aísla por filtración. El producto se lava con agua/acetonitrilo (1:1 v/v), produciendo 1,30 g (3,44 mmol) del producto deseado, que se usa sin purificación adicional.

25

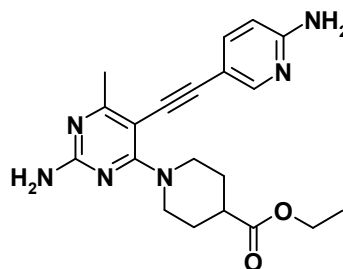
C-84) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico

5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG7 partiendo de 5,0 g (19,3 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina y 3,94 g (21,2 mmol) de *N*-Boc-piperazina usando 2,94 ml (21,2 mmol) de trietilamina en 30 ml de NMP. El tratamiento se realiza por adición de 500 ml de agua a la mezcla de reacción y agitación durante 30 min. El material sólido se retira por filtración y se lava con agua (50 ml, tres veces), produciendo 7,25 g (17,7 mmol) del producto deseado con suficiente pureza.

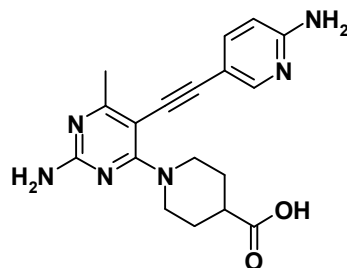
C-85) 5-(6-Amino-piridin-3-iletinil)-4-metil-6-piperazin-1-il-pirimidin-2-ilamina

10 Se disuelven 7,1 g (17,3 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico en DCM (400 ml) y se añaden 40 ml de TFA. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. La mezcla de reacción se ajusta a pH neutro usando una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ y el DCM se evapora a presión reducida. El residuo se lava con agua, se recoge en acetonitrilo y se liofiliza, produciendo 4,0 g (13,0 mmol) del producto deseado que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

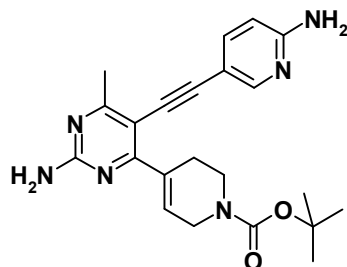
15

C-86) Éster etílico del ácido 1-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

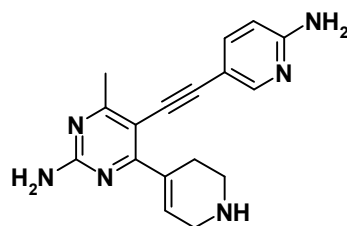
20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG7 partiendo de 2,0 g (7,7 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina y 1,33 g (8,47 mmol) de éster etílico del ácido piperidina-4-carboxílico usando 1,18 ml (8,5 mmol) de trietilamina en 12 ml de NMP. El tratamiento se realiza por adición de 50 ml de agua a la mezcla de reacción y agitación durante 30 min. El material sólido se retira por filtración y se lava con agua (50 ml, tres veces), produciendo 1,58 g (4,15 mmol) del producto deseado con suficiente pureza.

C-87) Ácido 1-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico

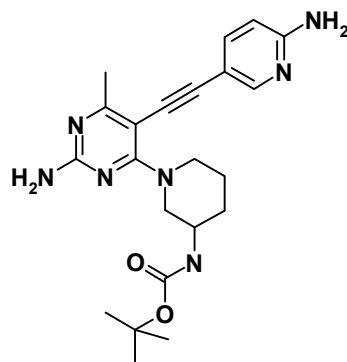
5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG8 partiendo de 1,0 g (2,63 mmol) de éster etílico del ácido 1-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico y 126 mg (5,26 mmol) de LiOH en 80 ml de THF y 20 ml de agua. Produciendo 772 mg (2,19 mmol) del producto deseado.

C-88) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

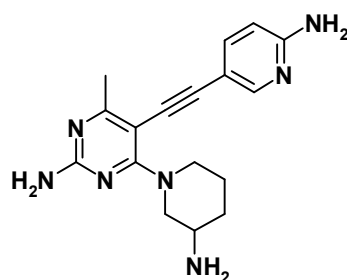
10 Una mezcla de 500 mg (1,9 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina, 1,2 g (3,9 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico, 135 mg (1,9 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 40 ml de una solución acuosa de Na₂CO₃ 1 N y 244 mg de LiCl (5,78 mmol) en 100 ml de tolueno/etanol (4:1 v/v) se mantiene durante 2 días a la temperatura de reflujo. Después de la refrigeración, el disolvente se evapora, se añade agua y la suspensión acuosa se extrae 4 veces con acetato de etilo (200 ml cada vez). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica usando cromatografía en columna ultrarrápida, produciendo 635 mg (1,56 mmol) del producto deseado que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

C-89) 5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-4-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-pirimidin-2-ilamina

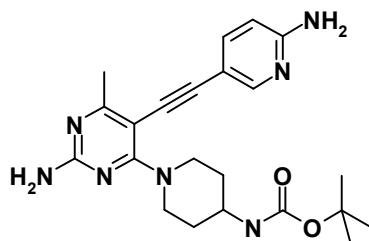
20 Se disuelven 630 mg (1,5 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico en DCM (40 ml) y se añaden 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se agita durante 3 h, se añade una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ hasta que se alcanza un valor de pH de 7 y el DCM se evapora a presión reducida. El residuo se lava con agua, se recoge en acetonitrilo y se liofiliza, produciendo 253 mg (0,83 mmol) del producto deseado que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C-90) Éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il}-carbámico

5 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG7 partiendo de 2,0 g (7,7 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina y 2,0 g (10,0 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido piperidin-3-il-carbámico usando 1,29 ml (9,2 mmol) de trietilamina en 5 ml de NMP y 5 ml de DMSO. Se añaden 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de una solución acuosa semi-concentrada de Na₂CO₃ y las fases se separan. La fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo (100 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

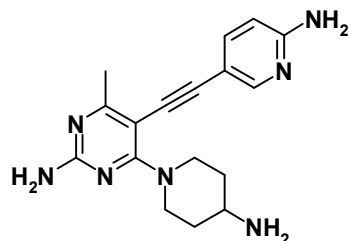
C-91) 4-(3-Amino-piperidin-1-il)-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-2-ilamina

15 Se disuelven 3,3 g (7,8 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il}-carbámico en DCM (50 ml) y se añaden 26 ml de TFA. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. La mezcla de reacción se ajusta a pH neutro usando una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ y el DCM se evapora a presión reducida. El residuo se lava con agua, se recoge en acetonitrilo y se liofiliza. El producto en bruto se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

C-92) Éster *tert*-butílico del ácido {1-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico

20 El compuesto del título se sintetiza de acuerdo con el procedimiento general PG7 partiendo de 2,0 g (7,7 mmol) de 4-cloro-6-metil-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-pirimidin-2-ilamina y 1,7 g (8,47 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico usando 1,07 ml (7,7 mmol) de trietilamina en 3 ml de NMP y 12 ml de DMSO. Se añaden 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de una solución acuosa semi-concentrada de Na₂CO₃ y las fases se separan. La fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo (100 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se retira a presión reducida. El producto en bruto se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

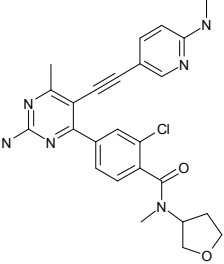
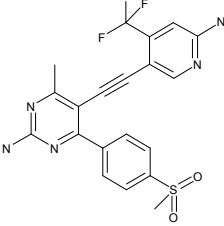
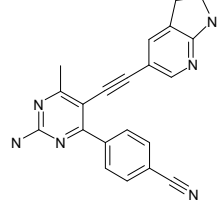
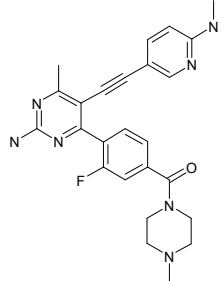
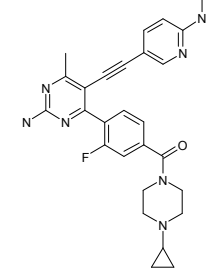
C-93) 4-(4-Amino-piperidin-1-il)-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-2-ilamina

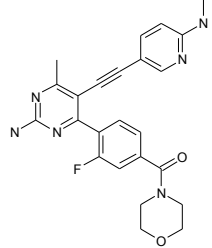
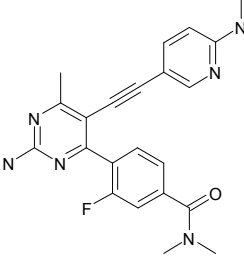
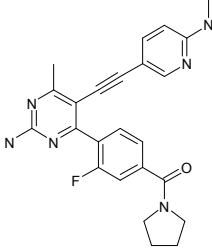
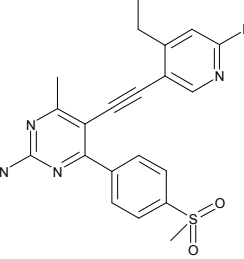
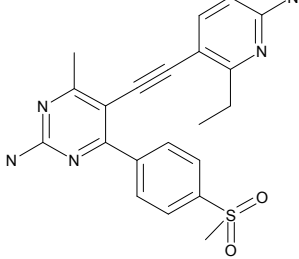


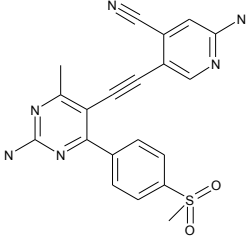
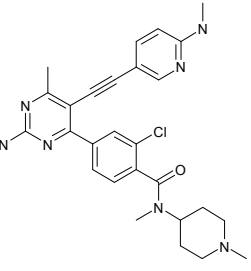
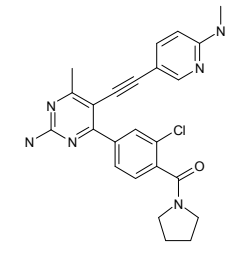
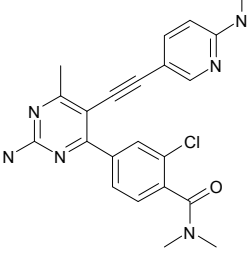
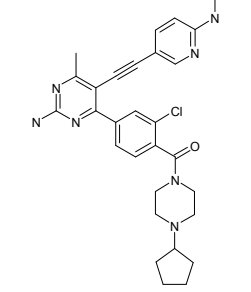
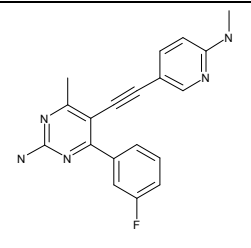
5 Se disuelven 3,2 g (7,6 mmol) de éster terc-butílico del ácido {1-[2-amino-5-(6-amino-piridin-3-iletinil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-carbámico en DCM (50 ml) y se añaden 26 ml de TFA. La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA. La mezcla de reacción se ajusta a pH neutro usando una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃ y el DCM se evapora a presión reducida. El residuo se lava con agua, se recoge en acetonitrilo y se liofiliza. El producto en bruto se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

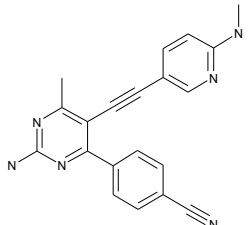
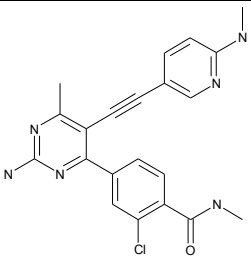
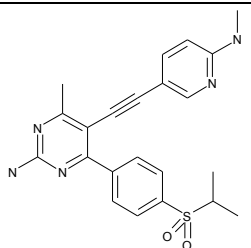
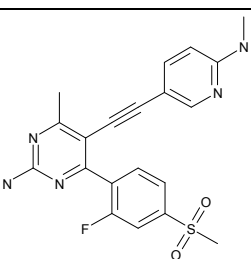
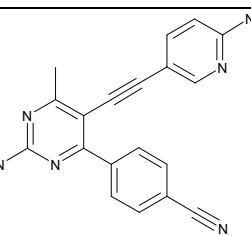
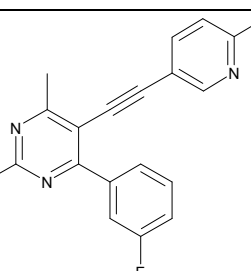
Ejemplos 213-418

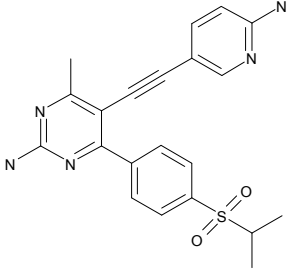
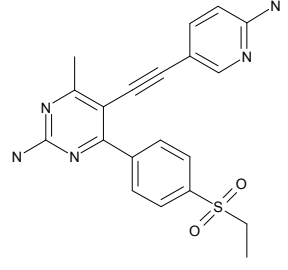
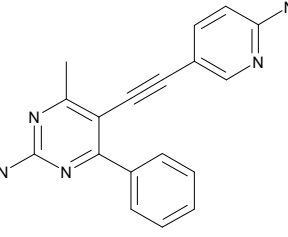
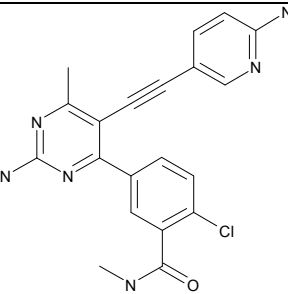
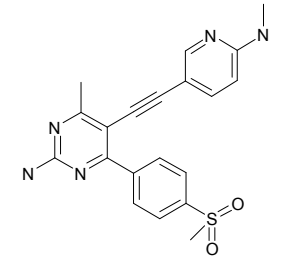
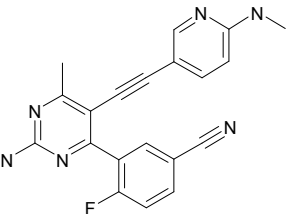
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
213		A-39	421,5	422	1,58
214			406,9	407	1,19
215			462,9	463	1,45
216			340,4	341	1,39

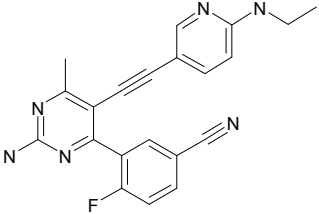
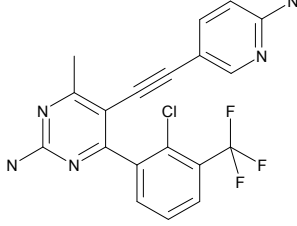
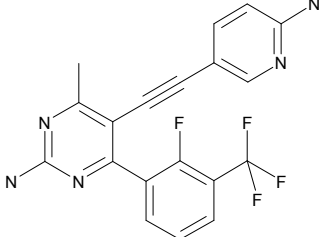
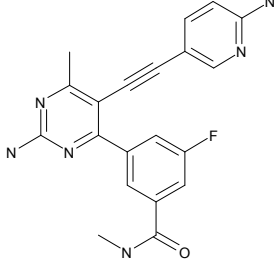
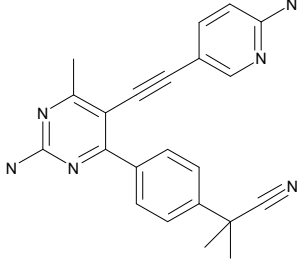
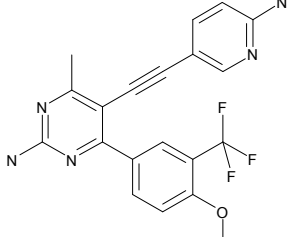
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
217		C-67	477	477/479	1,50
218		A-39	447,4	448	1,47
219			352,4	353	1,49
220		C-69	459,5	460	1,33
221		C-69	485,6	486	1,67

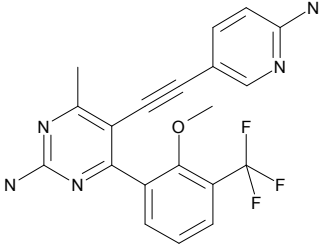
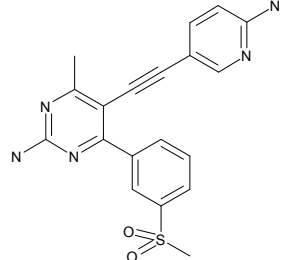
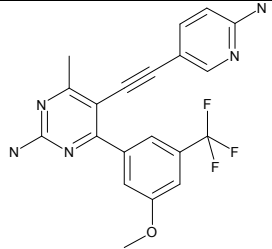
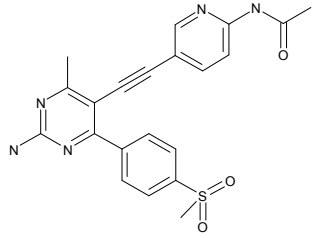
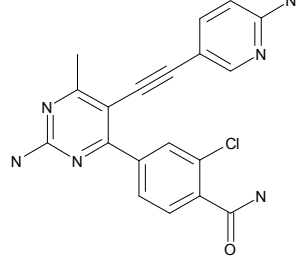
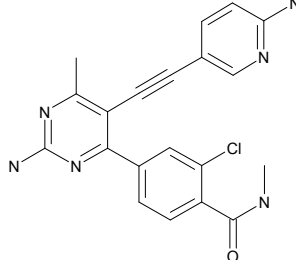
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
222		C-69	446,5	447	1,37
223		C-69	404,4	405	1,34
224		C-69	430,5	431	1,60
225		A-39	407,5	408	1,43
226		A-39	407,5	408	1,47

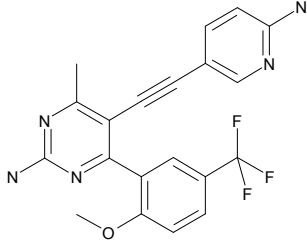
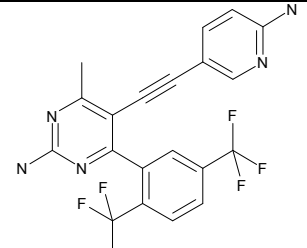
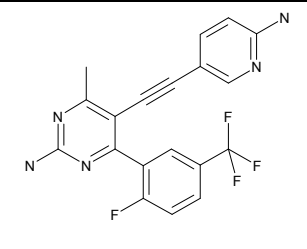
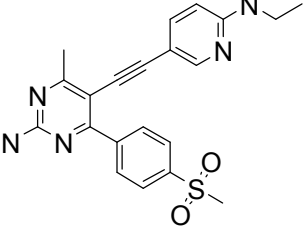
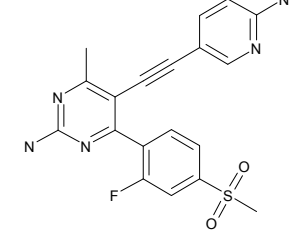
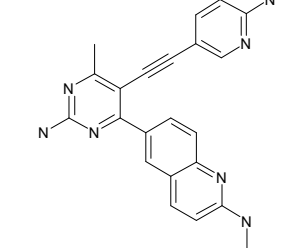
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
227		A-39	404,5	M-H = 403	
228		C-67	504	504/506	1,48
229		C-67	446,9	447/449	1,56
230		C-67	420,9	421	1,49
231		C-67	530,1	530/532	1,75
232		C-65	333,4	334	1,61

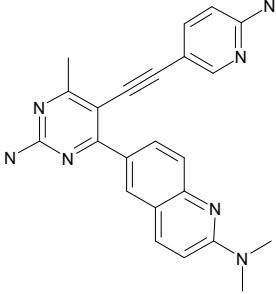
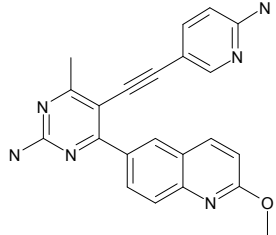
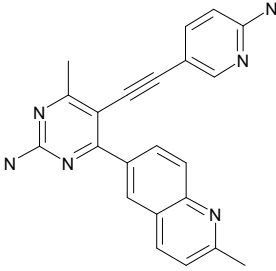
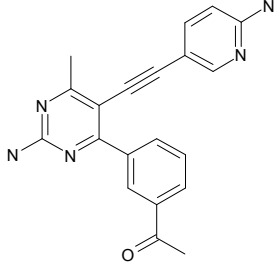
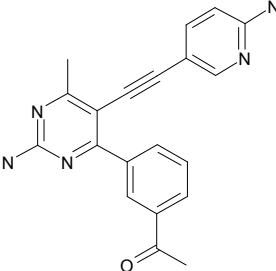
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
233		C-65	340,4	341	1,55
234		C-65	406,9	407	1,40
235		C-65	421,5	422	1,55
236		C-65	411,5	412	
237		A-33	326,4	327	1,40
238		A-33	319,3	320	1,26

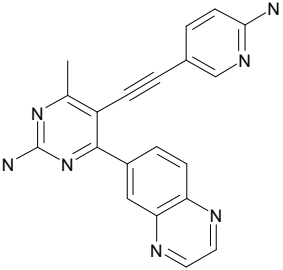
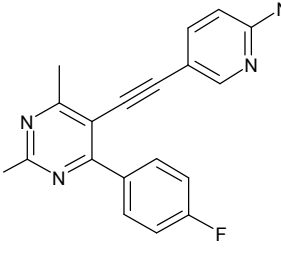
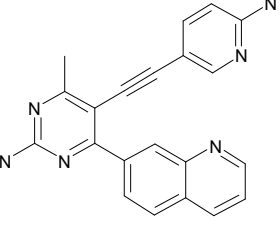
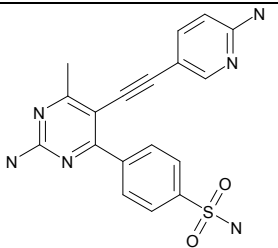
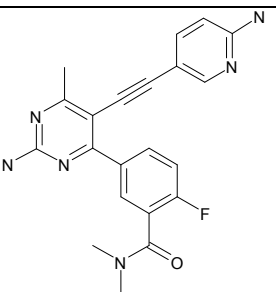
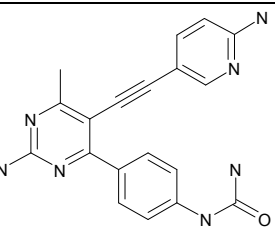
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
239		A-33	407,5	408	1,42
240		A-33	393,5	394	1,34
241		A-33	301,4	302	1,39
242		A-33	392,8	393	1,27
243		A-30	393,5	394	1,50
244		A-30	358,4	359	1,52

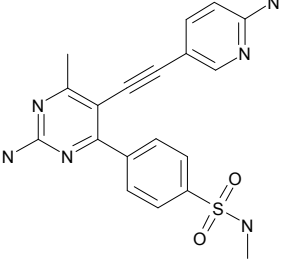
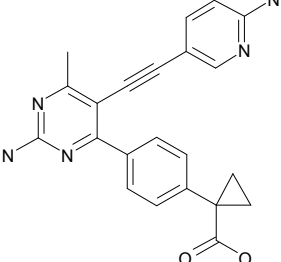
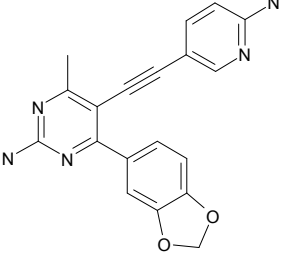
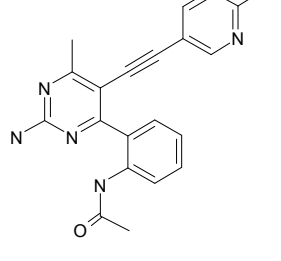
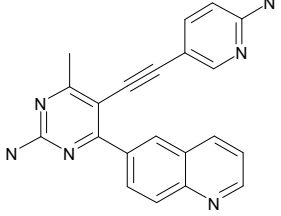
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
245			372,4	373	1,64
246		A-33	403,8	404	1,59
247		A-33	387,3	388	1,56
248		A-33	376,4	377	1,28
249		A-33	368,4	369	1,51
250		A-33	399,4	400	1,64

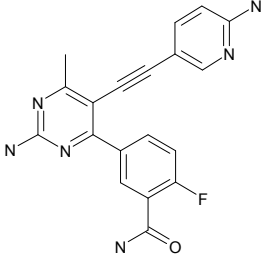
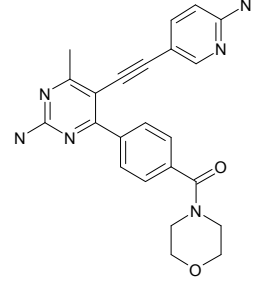
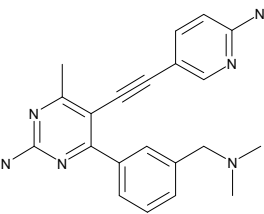
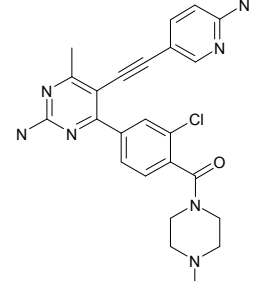
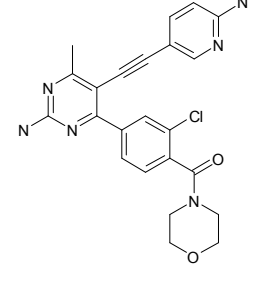
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
251		A-33	399,4	400	1,63
252		A-33	379,4	380	1,26
253		A-33	399,4	400	1,68
254		A-39	421,5	422	
255		A-33	378,8	379	
256		A-33	392,8	393	

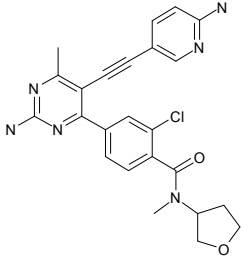
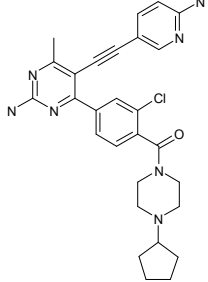
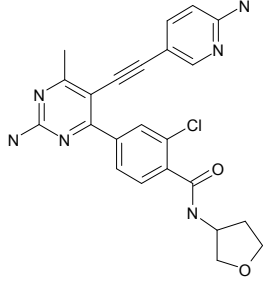
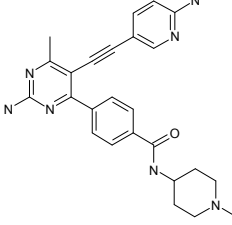
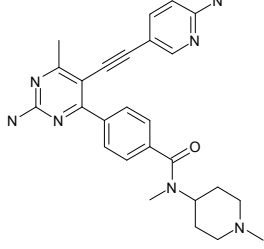
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
257		A-33	399,4	400	1,54
258		A-33	437,3	438	1,65
259		A-33	387,3	388	1,60
260		A-39	407,5	408	1,53
261		A-33	397,4	398	1,29
262		A-33	381,4	382	1,42

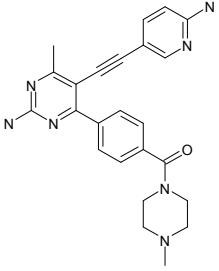
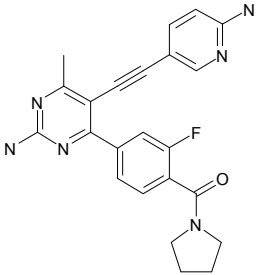
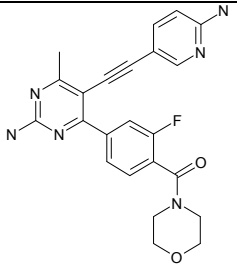
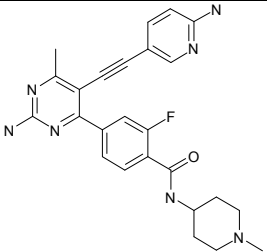
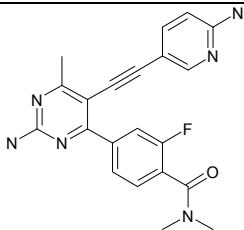
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
263		A-33	395,5	396	1,62
264		A-33	382,4	383	1,65
265		A-33	366,4	367	1,48
266		A-33	343,4	344	1,29
267		A-33	343,4	344	

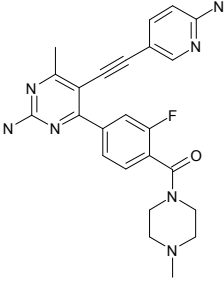
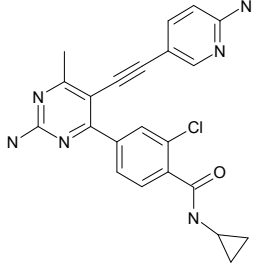
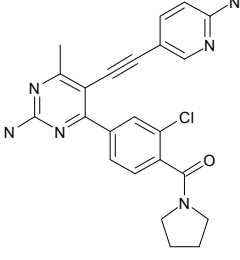
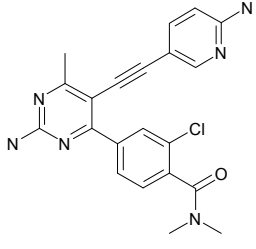
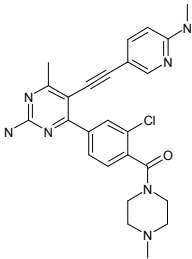
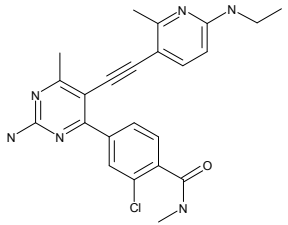
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
268		A-33	353,4	354	1,21
269		A-33	319,3	320	
270		A-33	352,4	353	1,28
271		A-33	380,4		
272		A-33	390,4	391	1,23
273		A-33	359,4	360	1,01

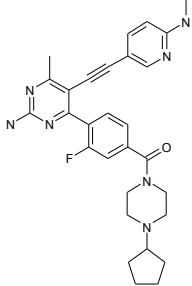
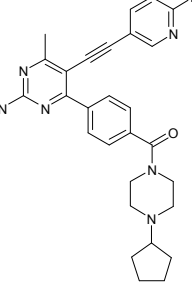
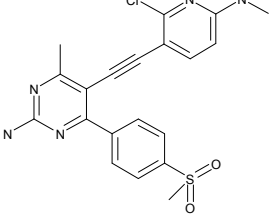
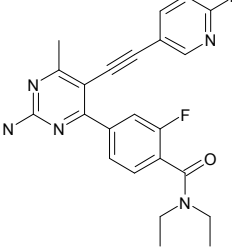
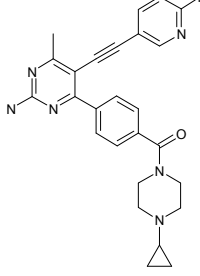
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
274		A-33	394,5	395	
275		A-33	385,4	386	
276		A-33	345,4	346	
278		A-33	358,4	359	
279		A-33	352,4	353	1,25

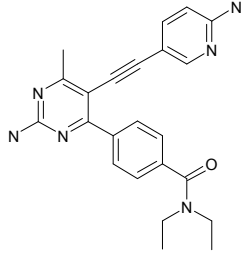
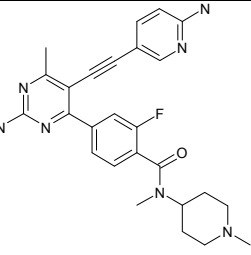
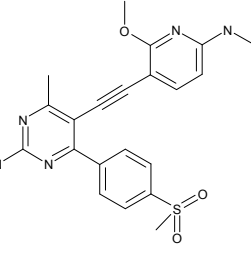
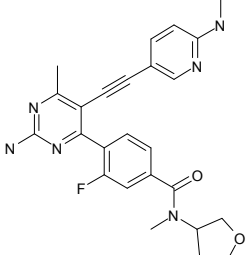
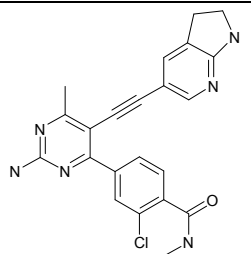
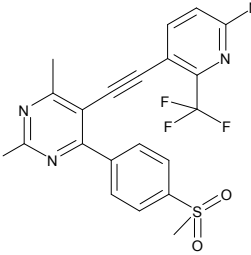
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
280		A-33	362,4	363	1,08
281		C-71	414,5	415	1,39
282		A-33	358,4	359	
283		C-73	462	462/464	1,44
284		C-73	448,9	449	1,42

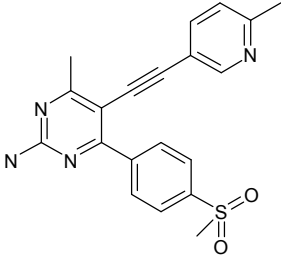
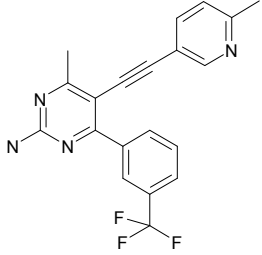
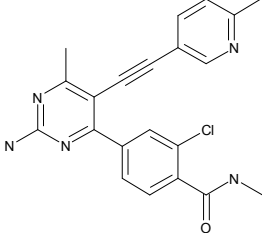
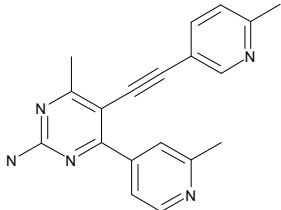
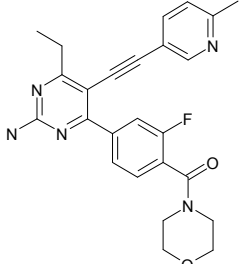
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
285		C-73	462,9	463/465	1,47
286		C-73	516	516/518	1,76
287		C-73	448,9	449	1,40
288		C-71	441,5	442	1,36
289		C-71	455,6	456	1,40

Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
290		C-71	427,5	428	1,35
291		C-75	416,5	417	1,49
292		C-75	432,5	433	1,38
293		C-75	459,5	460	1,45
294		C-75	390,4	391	1,40

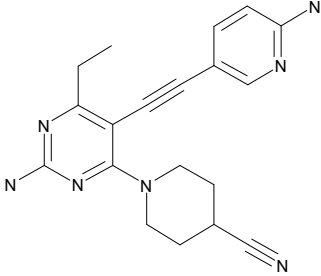
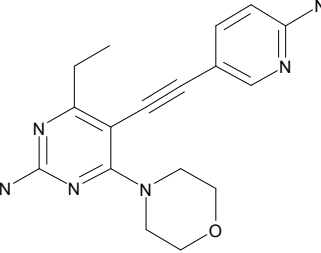
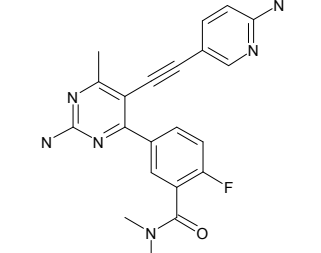
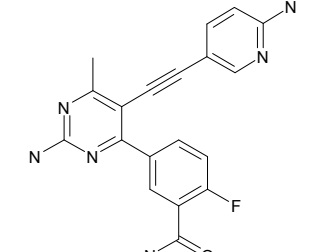
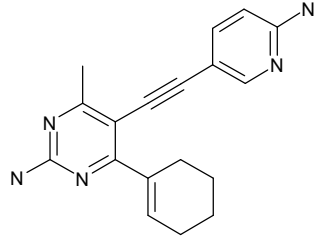
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
295		C-75	445,5	446	1,40
296		C-73	418,9	419	
297		C-73	432,9	433/435	1,55
298		C-73	406,9	407/409	1,45
299		C-67	476	476	1,58
300			434,9	435/437	1,71

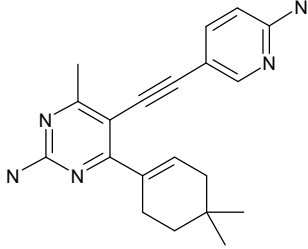
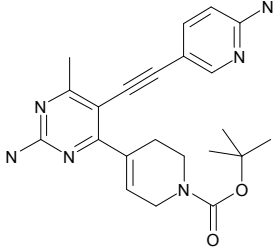
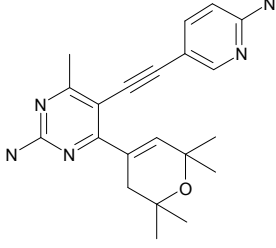
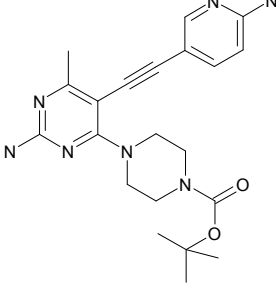
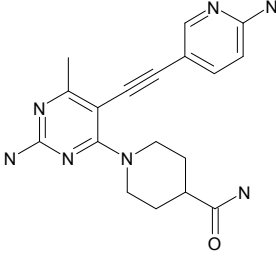
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
301		C-69	513,6	514	1,79
302		C-71	481,6	482	1,65
303		A-39	427,9	428/430	1,86
304		C-75	418,5	419	1,58
305		C-71	453,5	454	1,54

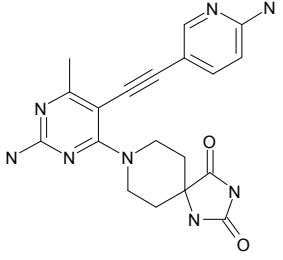
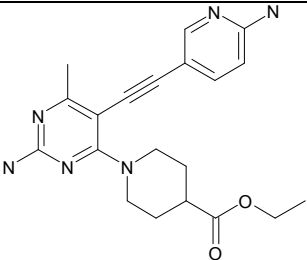
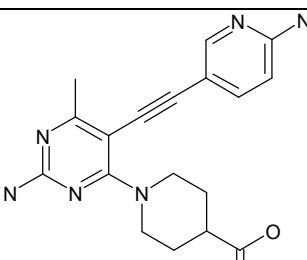
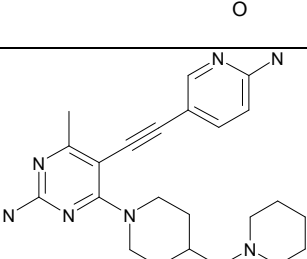
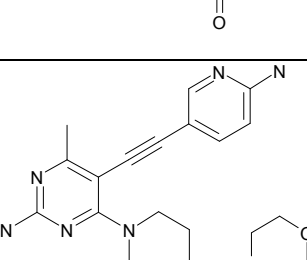
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
306		C-71	400,5	401	1,52
307		C-75	473,6	474	1,46
308		A-39	423,5	424	1,92
309		C-69	460,1	461	
310			418,9	419	1,53
311		A-39	447,4	M-H = 446 (571)	1,61

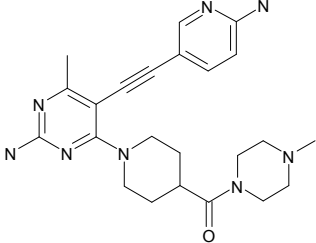
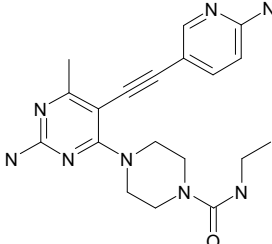
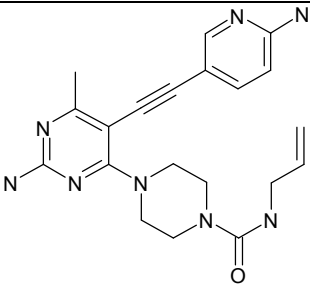
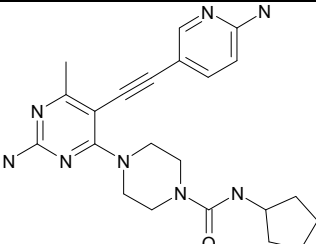
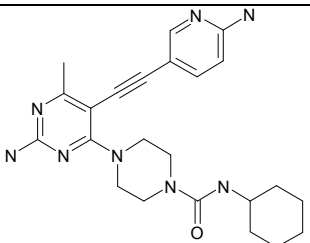
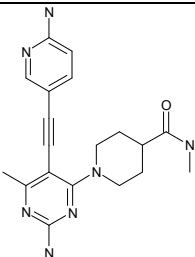
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
312		A-30	378,5	379	1,72
313		A-27	368,4	369	2,13
314		C-46	391,9	392/394	1,51
315		C-46	315,4	316	1,46
316		C-52	445,5	446	1,65

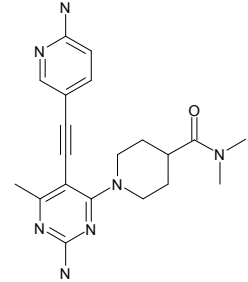
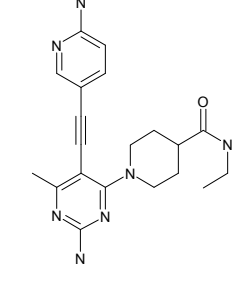
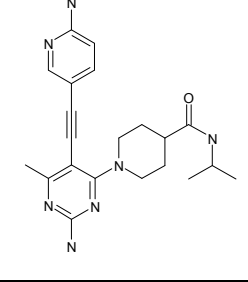
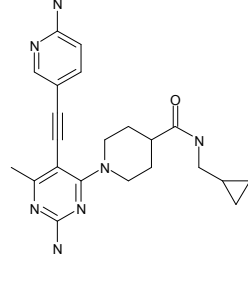
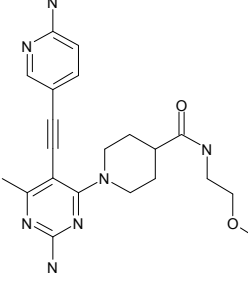
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
317		C-52	512,6	513	1,95
318		C-48	447,9	448/450	1,57
319		C-53	365,4	366	
320		C-53	401,5	402	1,33
321		C-53	415,5	416	

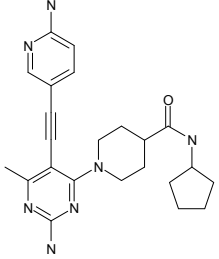
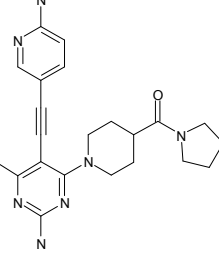
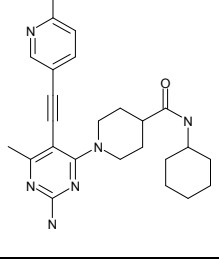
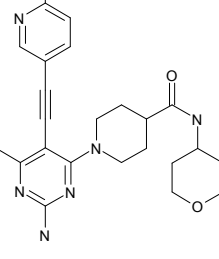
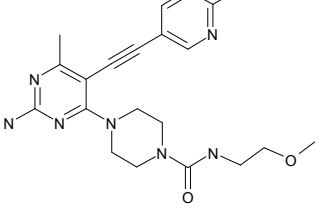
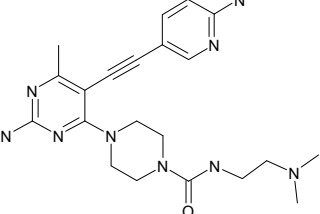
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
322		C-53	347,4	348	1,39
323		C-53	324,4	325	1,32
324		A-33	390,4	391	1,23
325		A-33	362,4	363	1,08
326		A-33	305,4	306	1,58

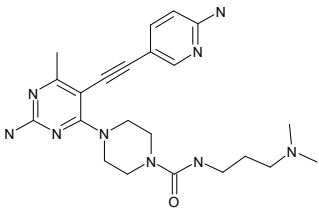
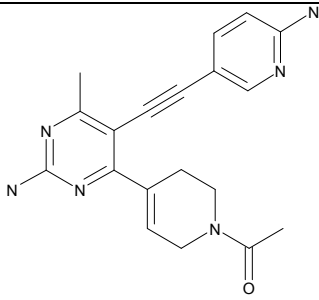
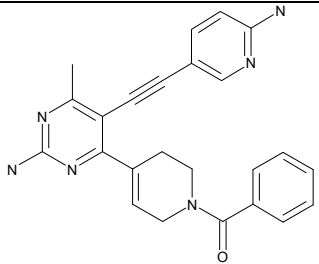
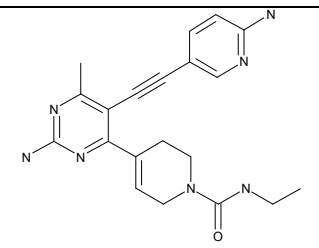
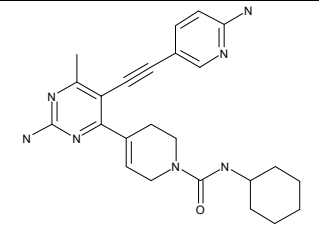
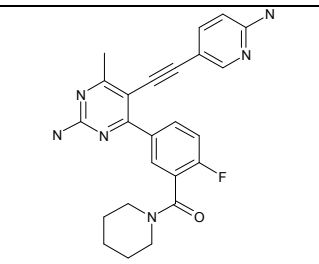
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
327		A-33	333,4	334	1,78
328			406,5	407	1,69
329		A-33	363,5	364	1,61
330			409,5	410	1,70
331		A-33	351,4	352	

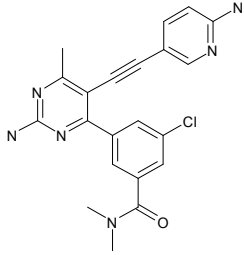
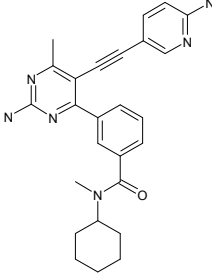
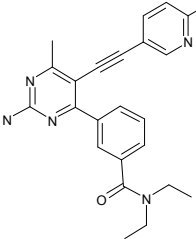
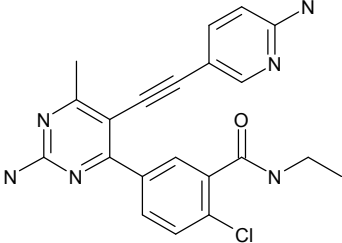
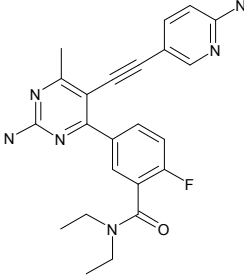
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
332		A-33	392,4	393	
333		A-33	380,4	381	
334			352,4	353	0,62
335		C-87	419,5	420	
336		C-87	421,5	422	

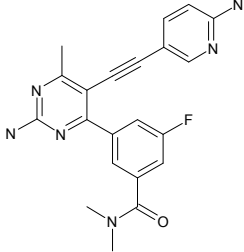
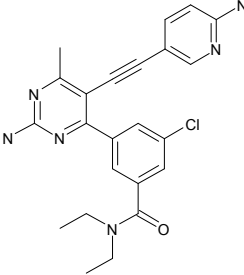
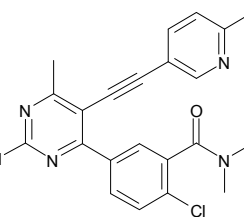
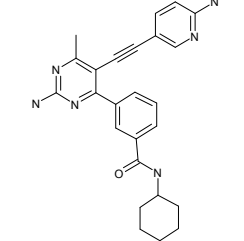
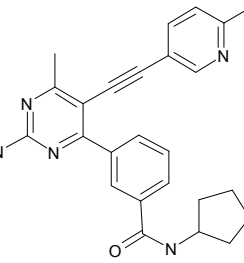
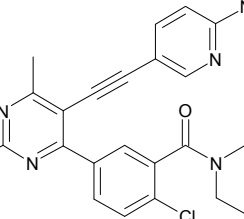
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
337		C-87	434,6	435	
338		C-85	380,5	381	
339		C-85	392,5	393	0,15
340		C-85	420,5	421	1,28
341		C-85	434,6	435	1,43
342		C-87	365,4	366	1,18

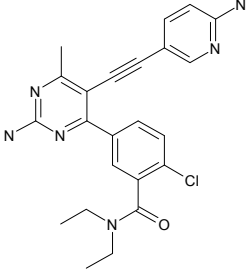
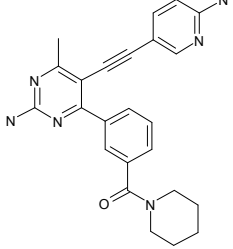
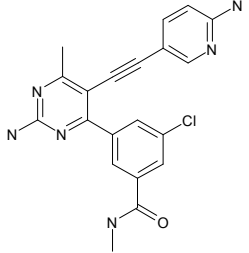
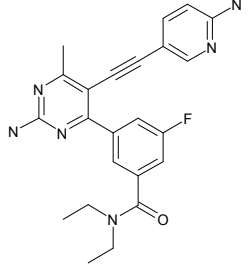
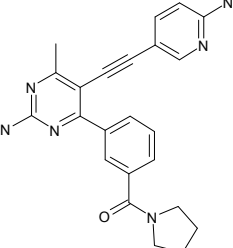
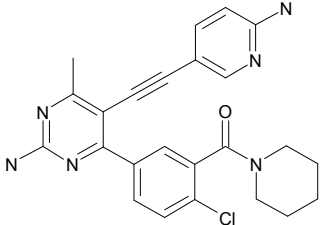
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
343		C-87	379,5	380	
344		C-87	379,5	380	1,26
345		C-87	393,5	394	1,35
346		C-87	405,5	406	
347		C-87	409,5	410	

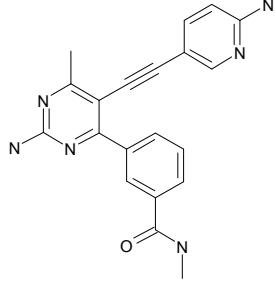
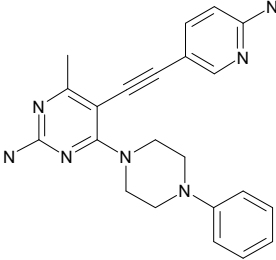
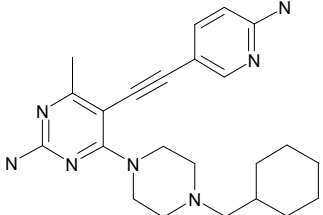
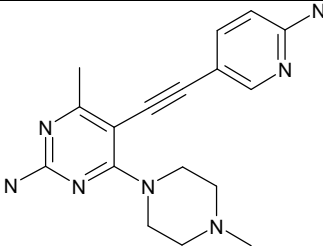
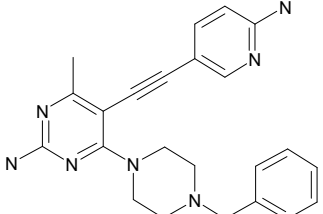
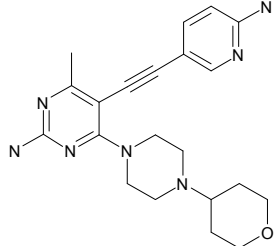
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
348		C-87	419,5	420	
349		C-87	405,5	406	1,41
350		C-87	433,6	434	1,58
351		C-87	435,5	436	1,26
352		C-85	410,5	411	1,23
353		C-85	423,5	424	1,28

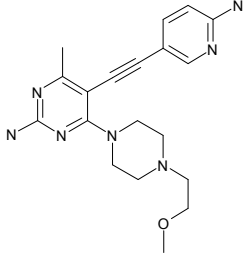
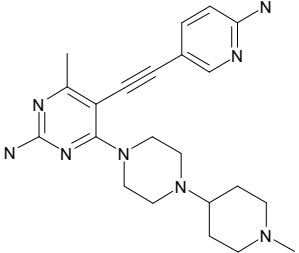
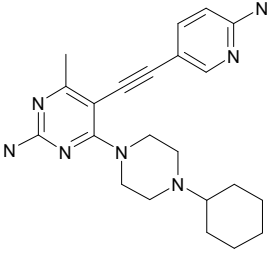
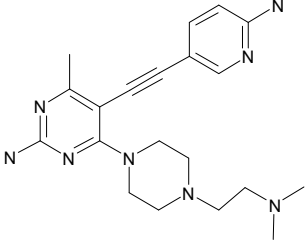
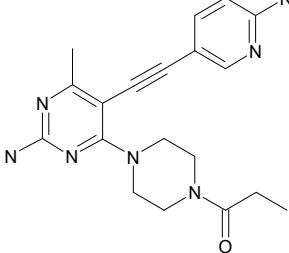
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
354		C-85	437,5	438	1,35
355		C-89	348,4	349	
356		C-89	410,5	411	1,44
357		C-89	377,4	378	
358		C-89	431,5	432	
359		A-33	430,5	431	

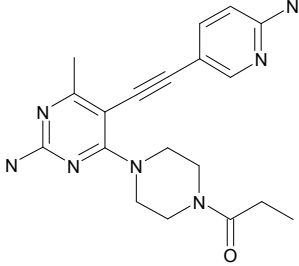
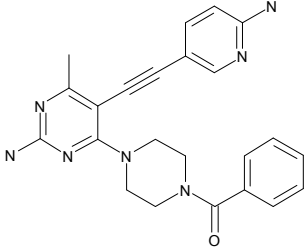
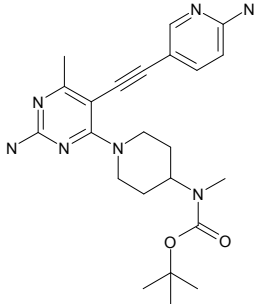
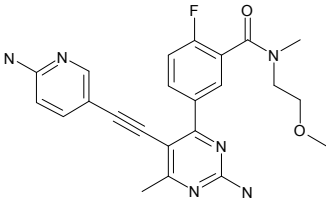
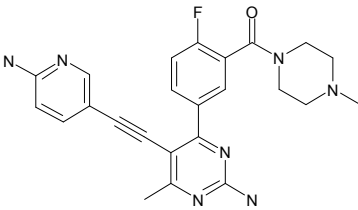
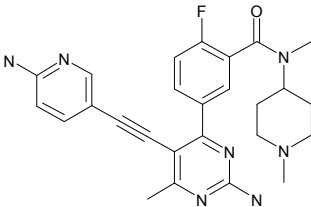
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
360		A-33	406,9	407	
361		A-33	440,5	441	
362		A-33	400,5	401	
363		A-33	406,9	407	
364		A-33	418,5	419	

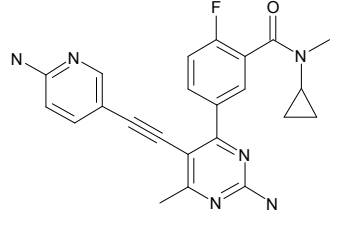
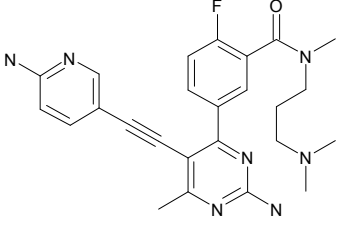
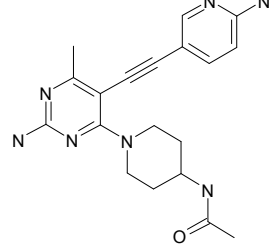
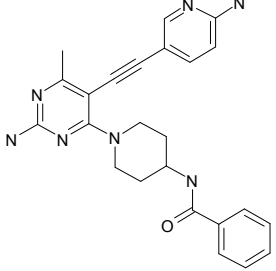
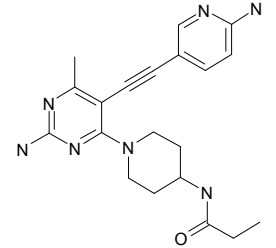
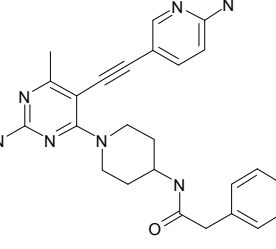
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
365		A-33	390,4	391	
366		A-33	434,9	435	
367		A-33	406,9	407	
368		A-33	426,5	427	
369		A-33	412,5	414	
370		A-33	448,9	449	

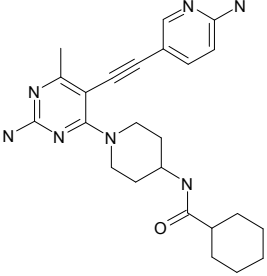
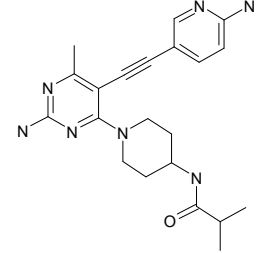
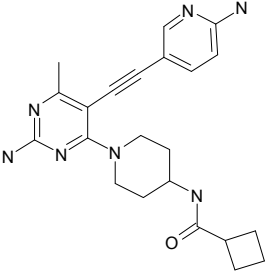
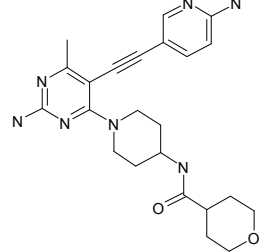
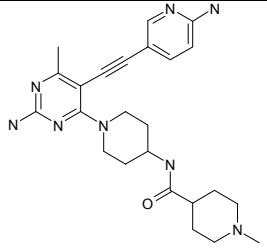
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
371		A-33	434,9	435	
372		A-33	412,5	413	1,48
373		A-33	392,8	393	
374		A-33	418,5	419	1,53
375		A-33	398,5	399	1,37
376		A-33	446,9	447	

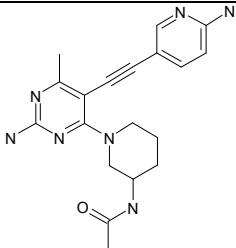
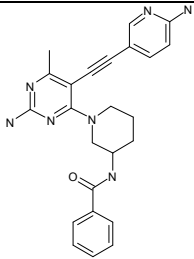
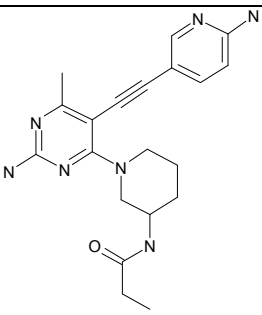
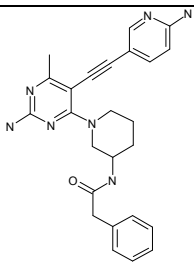
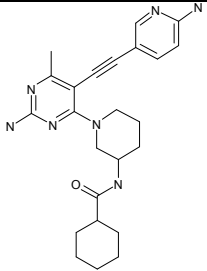
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
377		A-33	358,4	359	
378		A-33	385,5	386	1,66
379		A-33	405,5	406	1,91
380		A-33	323,4	324	1,22
381		A-33	399,5	400	1,64
382		A-33	393,5	394	1,28

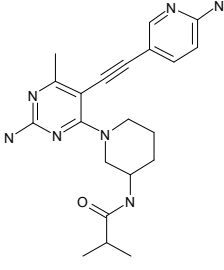
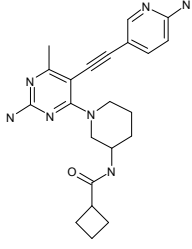
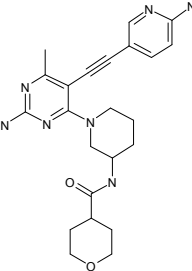
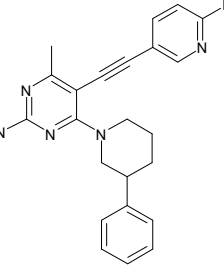
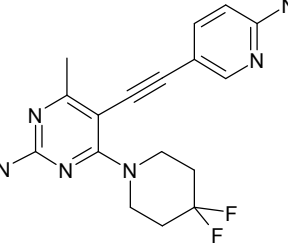
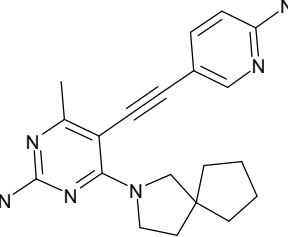
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
383		A-33	367,5	368	1,27
384		A-33	406,5	407	1,36
385		A-33	391,5	392	1,68
386		A-33	380,5	381	1,30
387		A-33	365,4	366	1,25

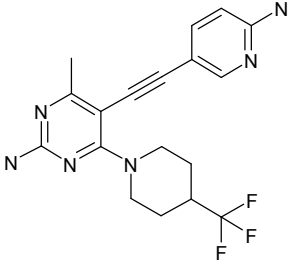
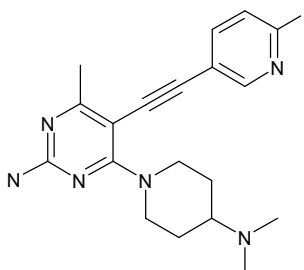
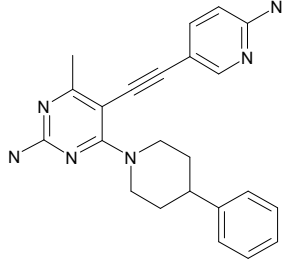
Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
388		A-33	419,5	420	1,57
389		A-33	413,5	414	1,42
390			437,5	438	1,71
391		C-77	434,5	435	1,38
392		C-77	445,5	446	1,33
393		C-77	473,6	474	1,40

N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
394		C-77	416,5	417	1,46
395		C-77	461,5	462	1,43
396		C-93	365,4	366	1,14
397		C-93	427,5	428	1,45
398		C-93	379,5	380	1,22
399		C-93	441,5	442	1,45

N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
400		C-93	433,6	434	1,54
401		C-93	393,5	394	1,31
402		C-93	405,5	406	1,36
403		C-93	435,5	436	1,23
404		C-93	448,6	449	1,29

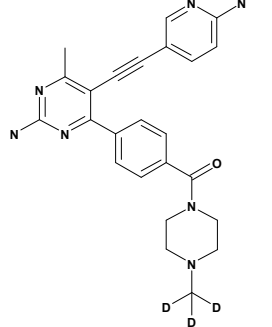
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
405		C-91	365,4	366	1,17
406		C-91	427,5	428	1,44
407		C-91	379,5	380	1,24
408		C-91	441,5	442	1,44
409		C-91	433,6	434	1,54

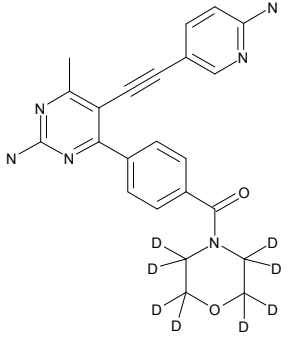
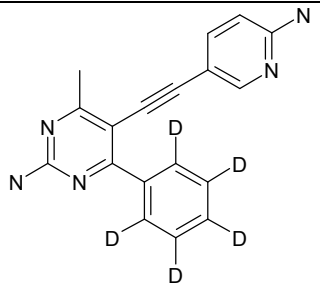
N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
410		C-91	393,5	394	1,33
411		C-91	405,5	406	1,37
412		C-91	435,5	436	1,25
413		A-33	384,5	385	1,78
414		A-33	344,4	345	1,49
415		A-33	348,5	349	1,72

Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
416		A-33	376,4	377	1,60
417		A-33	351,5	352	1,35
418		A-33	384,5	385	

Los compuestos que llevan uno o más deuterios en vez de hidrógeno pueden prepararse como se ha indicado anteriormente. Los siguientes ejemplos se han preparado usando componentes básicos de vendedores comerciales (identificados, por ejemplo, por ACD-Finder o SciFinder) usando PG4 (acoplamiento de Suzuki) o PG9 (Formación de amidas):

5

Nº	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
419		C-71	430,5	431	1,24

N°	Estructura	Material de Partida	PM	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
420		C-71	422,5	423	1,22
421		A-33	306,4	307	

Método analítico 1

HPLC:	Agilent 1100 Series
MS:	Agilent LC/MSD SL
5 columna:	Phenomenex, Mercury Gemini C18, 3 μm, 2,0 x 20 mm, Pieza número 00M-4439-B0-CE
Disolvente	A: NH ₄ HCO ₃ 5 mM/NH ₃ 20 mM B: acetonitrilo de calidad HPLC
Detección:	MS: positiva y negativa
10	Intervalo de masas: 120 - 700 m/z fragmentador: 70 ganancia EMV: 1 umbral: 150 tamaño de escalón: 0,25
15	UV: 315 nm ancho de banda: 170 nm Referencia: apagado intervalo: 210 - 400 nm escalón de intervalo: 2,00 nm
20	anchura de pico: < 0,01 min rendija: 2 nm

ES 2 597 903 T3

	inyección:	5 µl	
	Flujo:	1,00 ml/min	
	temperatura de la columna:	40°C	
	gradiente:	0,00 min	B al 5%
5		0,00 – 2,50 min	B al 5% -> 95%
		2,50 – 2,80 min	B al 95%
		2,81 – 3,10 min	B al 95% -> 5%
Método analítico 2			
	Instrumento:	Agilent 1100-SL: incl. ELSD/DAD/MSD	
10	Cromatografía:		
	Columna:	Phenomenex Gemini [®] C18, 50 x 2,0 mm, 3 µ	
	Método "Ácido"		
	Eluyente A:	ácido fórmico en acetonitrilo al 0,1%	
	Eluyente B:	ácido fórmico en agua al 0,1%	
15	Programa de gradiente lineal:	$t_0 = A$ al 2%, $t_{3,5\text{min}} = A$ al 98%, $t_{6\text{min}} = A$ al 98%	
	Flujo:	1 ml/min	
	Temperatura del horno de la columna:	35°C	
	Método "Base"		
	Eluyente A:	amoniaco 10 mM en acetonitrilo	
20	Eluyente B:	amoniaco 10 mM en agua	
	Programa de gradiente lineal:	$t_0 = A$ al 2%, $t_{3,5\text{min}} = A$ al 98%, $t_{6\text{min}} = A$ al 98%	
	Flujo:	1 ml/min	
	Temperatura del horno de la columna:	35°C	
	Detector de Dispersión de Luz Evaporativa (ELSD):		
25	Instrumento:	Polymer Laboratories PL-ELS 2100	
	Flujo de gas de nebulización:	1,1 l/min N ₂	
	Temp. de nebulización:	50°C	
	Temp. de evaporación:	80°C	
	Lámpara:	LED Azul de 480 nm	
30	Detector de matriz de diodos (DAD):		
	Instrumento:	Agilent G1316A	
	Longitud de onda para la muestra:	220-320 nm	
	Longitud de onda de referencia:	apagado	
	Espectroscopía de masas (MSD):		
35	Instrumento:	Agilent LC/MSD-SL	
	Ionización:	ESI (positiva y negativa)	

Intervalo de masas:

100-800

Abreviaturas utilizadas

ACN	acetonitrilo	ml	mililitro
bu	butilo	EM	espectrometría de masas
CDI	carbonildiimidazol	N	normal
d	día(s)	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
DC	cromatografía de capa fina.	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
DCM	diclorometano	NMR	espectroscopía de resonancia nuclear
DIPEA	diisopropiletilamina	NP	fase normal
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	ppm	partes por millón
DMSO	dimetilsulfóxido	R _f	factor de retención
Et	etilo	RP	fase invertida
h	hora(s)	prep.	preparativa
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento	TA	temperatura ambiente
iPr	isopropilo	<i>terc.</i>	terciario
LC	Cromatografía líquida	t _{Ret}	tiempo de retención
M	molar	THF	tetrahidrofurano
Me	metilo	TMS	tetrametilsilanilo
min	minuto(s)		

- 5 Los siguientes ejemplos describen la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención, sin restringir la invención a estos Ejemplos.

Ensayo de proliferación de PC3

- 10 El ensayo se basa en la medición del contenido de ADN celular a través de la unión de colorante fluorescente. Puesto que el contenido de ADN celular está altamente regulado y es estrechamente proporcional al número de células. El grado de proliferación se determina comparando el recuento de células para muestras tratadas con fármacos y con controles sin tratar.

- 15 Se siembran células PC3 (línea celular de carcinoma de próstata humano) en placas de microtitulación, y se incuban durante una noche en medio de cultivo a 37 °C y 5% de CO₂. Se diluyen escalonadamente las sustancias de ensayo y se añaden a las células de manera que el volumen total es 200 µL por pocillo. Sirven como controles células a las que se añade diluyente, pero no sustancia. Después de un tiempo de incubación de 3 días, se reemplaza el medio por 100 µL/pocillo de solución de unión a colorante, y se incuban las células a 37 °C en la oscuridad, durante 60 minutos más. Para medir la fluorescencia, la excitación tiene lugar a una longitud de onda de 485 nm y la emisión se mide a 530 nm.

Los valores de CE₅₀ se calculan mediante el programa GraphPad Prism.

La mayoría de los compuestos de los Ejemplos citados tienen una CE₅₀ (Proliferación de PC3) inferior a 1 µM.

20 Medición de P-AKT en células PC3

- 25 Los niveles de P-AKT en células PC3 se detectan mediante ELISA basado en células. Se cultivan las células en placas de 96 pocillos y se tratan con diluciones en serie de las sustancias de ensayo durante 2 horas. Sirven como controles células a las que se añade diluyente, pero no sustancia. Después se fijan rápidamente las células para preservar las modificaciones proteicas. Después se incuban cada pocillo con un anticuerpo primario específico para AKT fosforilado en Ser473. La posterior incubación con anticuerpo secundario conjugado con HRP y solución de revelado proporcionan una lectura colorimétrica a 450 nm. Los valores de CE₅₀ se calculan mediante el programa

GraphPad Prism.

La mayoría de los compuestos de los Ejemplos citados tienen una CE_{50} (P-AKT de PC3) inferior a 1 μ M.

Las sustancias de la presente invención son inhibidores de PI3 quinasa. En virtud de sus propiedades biológicas, los nuevos compuestos de la fórmula general (1) y sus isómeros y sus sales fisiológicamente toleradas son adecuados para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

Estas enfermedades incluyen, por ejemplo: infecciones víricas (por ejemplo VIH y sarcoma de Kaposi); enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias (por ejemplo colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y cicatrización de heridas); infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; leucemias, linfomas y tumores sólidos; enfermedades de la piel (por ejemplo psoriasis); enfermedades óseas; enfermedades cardiovasculares (por ejemplo reestenosis e hipertrofia). Además, los compuestos son útiles para proteger a las células proliferantes (por ejemplo células pilosas, células intestinales, células sanguíneas y células progenitoras) del daño al ADN causado por irradiación, tratamientos con UV y/o tratamiento citostático (Davis y otros, 2001).

Por ejemplo, las siguientes enfermedades cancerosas se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención, aunque sin limitarse a las mismas: tumores cerebrales tales como neurinoma del acústico, astrocitomas tales como astrocitomas piloides, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplásmico, astrocitoma gemistocítico, astrocitoma anaplásico y glioblastomas, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumor hipofisario tal como prolactinoma, tumor productor de HGH (hormona del crecimiento humana) y tumor productor de ACTH (hormona adenocorticotrófica), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningiomas y oligodendrogliomas; tumores nerviosos (neoplasmas) tales como tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma y cromafinoma) y tumor del cuerpo carotídeo, tumores del sistema nervioso periférico tales como neuroma de amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, schwannoma) y schwannoma maligno, así como tumores del sistema nervioso central tales como tumores cerebrales y de la médula espinal; cáncer intestinal tal como carcinoma rectal, carcinoma de colon, carcinoma anal, tumores del intestino delgado y tumores duodenales; tumores de párpado tales como basalioma o carcinoma de células basales; cáncer de la glándula pancreática o carcinoma pancreático; cáncer de vejiga o carcinoma de vejiga; cáncer de pulmón (carcinoma bronquial) tal como carcinomas bronquiales de células pequeñas (carcinomas de células en avena) y carcinomas bronquiales de células no pequeñas tales como carcinomas del epitelio escamoso, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales de células grandes; cáncer de mama tal como carcinoma mamario, tal como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloide, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenoide quístico, y carcinoma papilar; linfomas no Hodgkin (NHL) tales como linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin (NHL) de bajo grado de malignidad y micosis fungoides; cáncer de útero o carcinoma de endometrio o carcinoma de cuerpo; síndrome CUP (cáncer de origen primario desconocido); cáncer de ovario o carcinoma de ovario tal como cáncer mucinoso, de endometrio o seroso; cáncer de la vesícula biliar; cáncer del conducto biliar tal como tumor de Klatskin; cáncer testicular tal como seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma) tal como linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (NHL) tales como leucemia linfática crónica, leucemia de células pilosas, inmunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoides de zona T, linfoblastoma anaplásico de células grandes y linfoblastoma; cáncer de laringe tal como tumor de cuerdas vocales, tumores laríngeos supraglótico, glótico y subglótico; cáncer óseo tal como osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulosarcoma, plasmocitoma, displasia fibrosa, quiste óseo juvenil y quiste óseo aneurismático; tumores de cabeza y cuello tales como tumores de los labios, de la lengua, del suelo de la boca, de la cavidad oral, de las encías, del paladar, de las glándulas salivares, de la faringe, de las cavidades nasales, de los senos paranasales, de la laringe y del oído medio; cáncer de hígado tal como carcinoma de células hepáticas o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias, tales como leucemias agudas, tal como leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML); leucemias crónicas tales como leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML); cánceres de estómago o carcinoma de estómago tal como adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma adenoide de células escamosas, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado; melanomas tales como de extensión superficial, lentigo maligno nodular y melanoma acrolentiginoso; cáncer renal tal como carcinoma de células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer de esófago o carcinoma esofágico; cáncer del pene; cáncer de próstata; cáncer de faringe o carcinoma faríngeo tal como carcinomas nasofaríngeos, carcinomas orofaríngeos y carcinomas hipofaríngeos; retinoblastoma; cáncer vaginal o carcinoma vaginal; carcinomas del epitelio escamoso, adenocarcinomas, carcinomas in situ, melanomas malignos y sarcomas; carcinomas de la glándula tiroides tales como carcinoma papilar, folicular y medular de la glándula tiroides, y también carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma de células espinosas y carcinoma del epitelio escamoso de la piel; timomas, cáncer de uretra y cáncer de vulva.

Los nuevos compuestos se pueden utilizar para la prevención o el tratamiento a corto plazo o a largo plazo de las enfermedades antes mencionadas, también, cuando sea apropiado, en combinación con otros compuestos del estado de la técnica tales como otras sustancias antitumorales, sustancias citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

Los compuestos de la fórmula general (1) pueden usarse, por sí solos o en combinación con otros compuestos

activos de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, también en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos. Los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximesterona, medroxiprogesterona y octreótida), inhibidores de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano y atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina y luprolida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, son ejemplos de inhibidores los anticuerpos contra factores de crecimiento, anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento e inhibidores de tirosina-quinasas, tales como gefitinib, imatinib, lapatinib, Erbitux® y trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como metotrexato y raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina, análogos de purina y de adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina y fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina y estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida y temozolomida, nitrosoureas tales como carmustina y lomustina y tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel y docetaxel); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y etopofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y mitoxantrona) y diversos agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazona, levamisol, mesna, mitotán, pamidronato y porfímero.

Son ejemplos de formas adecuadas para el uso comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, en particular soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión, jarabes, emulsiones o polvos dispersables. A este respecto, la proporción del compuesto o compuestos farmacéuticamente activos debe situarse en cada caso en el intervalo de 0,1-90% en peso, preferiblemente 0,5-50% en peso, de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para conseguir el intervalo de dosificación que se especifica más adelante. Si fuera necesario, las dosis mencionadas se pueden administrar varias veces al día.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el compuesto o compuestos activos con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido alginico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de liberación prolongada, tales como carboximetil celulosa, acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

De acuerdo con esto, se pueden introducir comprimidos recubiertos de azúcar revistiendo núcleos, que se han preparado de manera análoga a los comprimidos, con agentes que se utilizan habitualmente en revestimientos de azúcar, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. El núcleo puede comprender también varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación prolongada o para evitar incompatibilidades. Del mismo modo, el revestimiento de azúcar puede comprender también varias capas con el fin de lograr un efecto de liberación prolongada, siendo posible utilizar las sustancias auxiliares que se han mencionado antes en el caso de los comprimidos.

Los jarabes de los compuestos activos o combinaciones de compuestos activos de acuerdo con la invención pueden comprender, además, un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo agentes saporíferos tales como vainillina o extracto de naranja. También pueden comprender adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o protectores tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se producen de la manera habitual, por ejemplo añadiendo agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, usando cuando sea apropiado emulsionantes y/o dispersantes, siendo posible, por ejemplo, emplear cuando sea apropiado disolventes orgánicos como agentes solubilizantes o disolventes auxiliares cuando se emplea agua como diluyente, y se dividen en alícuotas en frascos o ampollas para inyección o frascos para infusión.

Las cápsulas que comprenden uno o más compuestos activos o combinaciones de compuestos activos se pueden producir, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol, y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina. Se pueden producir supositorios adecuados, por ejemplo, mezclando con excipientes adaptados a este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Son sustancias auxiliares que se pueden mencionar a modo de ejemplo, el agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inofensivos tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal

5 (por ejemplo, aceite de cacahuete o aceite de sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, EtOH o glicerol), sustancias de vehículo tales como polvos de minerales naturales (por ejemplo, caolines, tierras arcillosas, talco y creta), polvos de minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y azúcar de uva), emulsionantes (por ejemplo, lignina, aguas del tratamiento con sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

10 La administración se efectúa de manera habitual, preferiblemente por vía oral o transdérmica, en particular y preferiblemente por vía oral. En el caso del uso oral, los comprimidos también pueden comprender como es natural, además de las sustancias de vehículo antes mencionadas, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico, junto con otras diversas sustancias tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, también es posible emplear lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco, durante la compresión. En el caso de las suspensiones acuosas, también se pueden añadir a los compuestos activos diversos mejoradores del sabor o colorantes, además de las sustancias auxiliares antes mencionadas.

15 Para la administración parenteral, es posible emplear soluciones de los compuestos activos, utilizando materiales de vehículo líquidos adecuados. La dosificación para administración intravenosa es de 1-1000 mg por hora, preferiblemente entre 5 y 500 mg por hora.

20 A pesar de esto, puede ser necesario, cuando sea apropiado, desviarse de las cantidades antes mencionadas, en función del peso corporal o de la naturaleza de la vía de administración, de la respuesta individual al medicamento, de la naturaleza de su formulación, y del momento o del intervalo de tiempo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar cantidades inferiores a las mínimas antes mencionadas, mientras que en otros casos hay que sobrepasar el límite superior antes mencionado. Cuando se estén administrando cantidades relativamente grandes, puede ser conveniente dividir las en varias dosis individuales, que se administran a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención, aunque sin limitar su alcance:

25 Ejemplos de formulación farmacéutica

A) Comprimidos	por comprimido
Compuesto activo según la fórmula (1)	100 mg
Lactosa	140 mg
Almidón de maíz	240 mg
30 Polivinilpirrolidona	15 mg
Estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

35 Se mezclan entre sí el compuesto activo finamente molido, lactosa y una parte del almidón de maíz. Se tamiza la mezcla, después se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Se tamizan el material granular, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime en comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B) Comprimidos	por comprimido
Compuesto activo según la fórmula (1)	80 mg
40 Lactosa	55 mg
Almidón de maíz	190 mg
celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona	15 mg
carboximetilalmidón sódico	23 mg
45 Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
	400 mg

Se mezclan entre sí el compuesto activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, después de lo cual se tamiza la mezcla y se elabora, junto con el resto del almidón de maíz y agua, para dar un material granular, que se seca y se tamiza. Después se añaden al material granular el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio, y se mezclan con el mismo, y se comprime la mezcla para dar comprimidos de tamaño adecuado.

5

C) Solución en ampolla

Compuesto activo según la fórmula (1) 50 mg

Cloruro sódico 50 mg

Agua para inyección 5 ml

10 Se disuelve en agua el compuesto activo, sea a su pH intrínseco o, cuando sea apropiado, a un valor de pH de 5,5-6,5, después de lo cual se añade cloruro sódico como agente isotonzante. Se libera de pirógenos por filtración la solución resultante, y el filtrado se divide en alícuotas, en condiciones asépticas, en ampollas, que después se esterilizan y se cierran herméticamente por fundido. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de compuesto activo.

15

- $S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^g]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$ y $-N=C(R^g)NR^eR^e$
- 5 cada R^e independientemente uno de otros representa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^f y/o R^g , iguales o similares, seleccionados entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo $C_{6,10}$, arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros, y
- 10 cada R^f representa un grupo adecuado y en cada caso se selecciona independientemente uno de otros entre $=O$, $-OR^g$, haloalquilo C_{1-3} , $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NMR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^h]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$; y $-N=C(R^h)NR^hR^h$; y
- 15 cada R^g independientemente uno de otros representa hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido con uno o más R^h , iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros; y
- 20 cada R^h se selecciona independientemente uno de otros entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo de 2-6 miembros, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{4-16} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{7-16} , heteroarilo de 5-12 miembros, heteroarilalquilo de 6-18 miembros, heterocicloalquilo de 3-14 miembros y heterocicloalquilalquilo de 4-14 miembros,
- 25 opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereoisómeros, y las mezclas de los mismos y opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.
- 30 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^4 representa $-CH_3$ o $-C_2H_5$.
- 35 3. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en los que R^3 representa hidrógeno o $-NR^eR^e$.
4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en los que R^3 representa $-NH_2$.
- 40 5. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en los que R^2 representa fenilo o piridilo, opcionalmente sustituidos con uno o más R^5 iguales o diferentes.
6. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en los que R^2 representa heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más R^5 iguales o diferentes.
7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a 6, en los que R^1 representa fenilo, piridilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituidos con uno o más R^5 iguales o diferentes.
- 45 8. Compuestos, o sales farmacológicamente eficaces de los mismos, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como medicamentos.
9. Compuestos, o sales farmacológicamente eficaces de los mismos, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en la preparación de un medicamento con actividad antiproliferativa.
- 50 10. Preparaciones farmacéuticas que contienen como sustancia activa uno o más compuestos de fórmula general (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.
11. Uso de compuestos de fórmula general (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

12. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (1), opcionalmente en forma de los tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, así como opcionalmente las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.