

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 458**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2012** **PCT/EP2012/056266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012** **WO2012143248**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012** **E 12711904 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016** **EP 2699564**

54 Título: **Pirimidil pirroles sustituidos activos como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

19.04.2011 EP 11162960

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

13.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRASCA, MARIA GABRIELLA;
BANDIERA, TIZIANO;
BERTRAND, JAY AARON;
GNOCCHI, PAOLA;
MIRIZZI, DANILO;
NESI, MARCELLA y
PANZERI, ACHILLE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 616 458 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

Pirimidil pirroles sustituidos activos como inhibidores de quinasas

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos de pirimidil pirrol, que modulan la actividad de las proteínas quinasas. Los compuestos de esta invención son por lo tanto útiles para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de quinasas desreguladas, por ejemplo, cáncer, desórdenes proliferativos celulares, infecciones virales, desórdenes inmunes, desórdenes neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares.

10 La presente invención proporciona, además, métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y describe métodos para tratar enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 Las proteínas quinasas median la señalización intracelular al afectar una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a una proteína aceptora que forma parte de una vía de señalización. Estos eventos de fosforilación actúan como conmutadores de encendido/apagado moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína objetivo y que en última instancia se activan en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y de otro tipo. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (p. ej., choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas y H₂O₂), citocinas (p. ej., interleucina 3 (IL-3), IL-2) y factores de crecimiento (p. ej., factor de estimulación de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y Eritropoyetina (EPO). Un estímulo extracelular puede afectar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

25 El mal funcionamiento de las proteínas quinasas (PK) es el sello distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades potenciadas de las PKs se implican, además, en muchas enfermedades no malignas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, psoriasis, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con las hormonas. En consecuencia, se produjo un esfuerzo sustancial en la química medicinal para encontrar inhibidores de las proteínas quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos. Para una referencia general al mal funcionamiento o desregulación de las PKs, ver *Current Opinions in Chemical Biology* 1999, 3: 459 - 465, *Nature Rev. Drug Discov.* 2002; 1: 309-315 y *Carcinogenesis* 2008, 29: 1087-191.

30 Las JAKs son una familia de tirosina quinasas no receptoras que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Mientras que JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuosamente en mamíferos, JAK3 se expresa principalmente en células hematopoyéticas. Las JAK desempeñan una función crucial en la señalización de las citocinas hematopoyéticas y de los factores de crecimiento (*Nature* 1995; 377: 591-594, *Annu Rev. Immunol.* 1998; 16: 293-322) y se implican críticamente en el crecimiento, supervivencia, desarrollo y diferenciación celular de células mieloides e inmunitarias. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas eficaces requieren de señalizaciones JAK funcionales para proteger al organismo de infecciones o tumores y las mutaciones que conducen a la pérdida de función constituyen algunas de las inmunodeficiencias severas heredadas más comunes. Como consecuencia, la señalización

45 JAK/STAT se implica en la mediación de muchas respuestas inmunes anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple así como en neoplasias malignas sólidas y hematológicas como leucemias y linfomas (*Immunol Rev.* 2009; 228: 273-287).

50 En particular, la quinasa JAK2 se implica exclusivamente en la transducción de señales mediada por la Eritropoyetina (EPO), Trombopoyetina (TPO), Hormona de Crecimiento (GH), Prolactina (PR) y por citocinas que señalan a través del receptor de cadena beta común IL-3, el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) e IL-5. Además, JAK2 junto con JAK1 y/o TYK2 son importantes para las citocinas que señalan a través de los receptores gp130 (p. ej., IL-6, IL-11), receptores de citocina de tipo II como IL-10, IL-19, IL-20 e IL-22, receptores de citocinas que contienen p40 IL-12 e IL-23 y para la señal de los receptores de IFN de Tipo I y II (*Immunol Rev.* 2009; 228: 273-287). La quinasa JAK3 se expresa principalmente en células hematopoyéticas y se asocia selectivamente con la cadena γ común (γ_c), que es un componente compartido de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, e IL-21 que son citocinas implicadas en el desarrollo y función linfoides, y la homeostasis del sistema inmune. TYK2 se asocia principalmente con los Interferones, IL-12 e IL-23, pero, además, con la señalización de IL-10 e IL-6. Todos estos factores de crecimiento y citocinas se implican principalmente en la proliferación y diferenciación de las células mieloides, la respuesta inflamatoria y el cáncer (*Blood.* 2009; 114: 1289-1298, *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 6270s-6273s, *J Leukoc Biol.* 2010; 88:1145-1156, *Eur J Cancer.* 2010; 46: 1223).

65 La unión del ligando al receptor específico parece inducir un cambio conformacional en el receptor que permite la trans y/o autofosforilación de las dos moléculas JAK2 unidas. El JAK2 activado fosforila después residuos de tirosina específicos en las colas citoplásmicas de los receptores, con lo que crea sitios de acoplamiento para el dominio SH2

de los Activadores y Transductores de Señal de las proteínas de Transcripción (STAT). Una vez unidos a los receptores, los STATs se fosforilan por JAK2 en los residuos de tirosina. Los STAT fosforilados se dimerizan y translocan al núcleo, donde regulan la transcripción de genes. Así, JAK2 es responsable de transducir una señal desde la superficie de la célula hasta el núcleo a través de un mecanismo de señalización de fosforilación de tirosina (J. Immun. 2007, 178:2623-2629, Oncogene 2007, 26: 6724-6737 and Cell Biochem Biophys. 2006, 44: 213-222)

JAK2, al igual que los otros JAKs, se caracteriza por un dominio quinasa (JH1) inmediatamente adyacente a un dominio pseudoquinasa (JH2) dentro de la mitad C-terminal de la proteína. La función del dominio pseudoquinasa es regular negativamente la actividad del dominio quinasa (N Engl. J. Med 2006, 355: 2452-2466). Se identificó una mutación puntual activadora de JAK2 (sustitución de Valina a Fenilalanina, JAK2-V617F) en el dominio pseudoquinasa junto con otras mutaciones activadoras, en el exon12 de JAK2 y en el receptor de TPO (MPLW515L/K) en células hematopoyéticas de pacientes con trastornos mieloproliferativos o MPD (Nature 2005; 434: 1144-8, N Engl J Med 2005; 352: 1779-90, Lancet 2005; 365: 1054-61, Cancer Cell 2005; 7: 387-97, Blood 2006, 108: 1427-1428 and Leukemia 2008, 22: 87-95). Todos estos datos sugieren que JAK2 es un objetivo adecuado para el desarrollo de una terapia específica de MPD (Curr. One. Reports 2009, 11: 117-124). Además, se demostró que JAK2 y en general la vía JAKs/STAT están activados (p. ej., mutación, amplificación, translocación) en neoplasias malignas hematológicas como, pero sin limitarse a, AML, ALL, Linfoma de Hodgkin, Linfoma Difuso de células B grandes y Linfoma de Células B Mediastínico (Science 1997, 278:1309-1312, Trends in Biochemical Sciences 2007; 33: 122-131) y en una variedad de tumores sólidos (p. ej., mutación, Fosforilación de STATs, silenciamiento de proteínas SOCS inhibitoras de la vía JAKs/STAT, amplificación). La intervención farmacéutica en la vía JAKs / STAT se revisó en AJP 2004; 165: 1449-1460, Cancer Res 2006; 66: 3162-3168, Clin Cancer Res. 2008;14: 3716-3721 y Immunol Rev. 2009; 228: 273-287. Los derivados de pirimidinil-pirrol para tratar enfermedades asociadas por una actividad de proteína desregulada tal como el cáncer se describen en WO2007/110344, en nombre del propio solicitante.

Se describió un procedimiento para la preparación de 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-aril-1H-pirrol-3-carboxamidas en WO2009/133170 A1, en nombre del propio solicitante. Los presentes inventores describieron ahora que los compuestos de fórmula (I) de la lista que se describe a continuación son inhibidores de JAK potentes y selectivos y por tanto son útiles en terapia del cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones virales, trastornos inmunes, trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares.

En consecuencia, un primer objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de pirimidinil-pirrol sustituidos (compd.) seleccionados del grupo que consiste en:

1. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
2. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)-1H-pirrol-3-carboxamida,
4. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida,
5. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida,
10. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
14. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[5-cloro-2-(propan-2-il)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
15. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
16. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
17. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
35. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-N-metil-1H-pirrol-3-carboxamida,
36. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-N-etil-1H-pirrol-3-carboxamida,
37. 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etil fenil)-N-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-3-carboxamida,
38. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-N,N-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida,
39. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-1H-pirrol-3-carboxamida, y
51. 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-1H-pirrol-3-carboxamida.

La presente invención proporciona, además, métodos para preparar los compuestos pirimidinil-pirrol sustituidos listados anteriormente, preparados mediante un proceso que consiste en transformaciones sintéticas estándar.

La presente invención proporciona, además, un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con una actividad de proteína quinasa desregulada, particularmente ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, BUB1, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2, EEF2K, EGFR1, EphA2, EphB4, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, Haspin, IGF1R, IKK2, IR, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, LCK, LYN, MAPKAPK2, MELK, MET, MNK2, MPS1, MST4, NEK6, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK2, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70, más particularmente la familia JAK, que comprende administrar a un mamífero, que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto pirimidinil pirrol sustituido de la lista anterior. El mamífero que lo necesita puede ser, por ejemplo, un ser humano.

Una modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con una actividad de proteína quinasa desregulada

seleccionada del grupo que consiste en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones virales, trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares.

5 Otra modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de tipos específicos de cáncer, lo que incluye pero no se limita a: carcinoma tal como de vejiga, mama, cerebro, colon, riñón, hígado, pulmón, lo que incluye al cáncer de pulmón de células pequeñas, cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, útero, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, lo que incluye al carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, lo que incluye a la leucemia, leucemia linfoblástica aguda T y B (ALL), lo que incluye al DS-ALL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, Mieloma Múltiple, linfoma de células peludas, linfoma de Burkitt y linfoma de células del manto; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, lo que incluye a leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia megacarioblástica aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica, trastornos mieloproliferativos como Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Esencial (ET), mielofibrosis primaria y mielofibrosis secundaria a PV y ET, leucemia mielomonocítica crónica; tumores de origen mesenquimal, lo que incluye al sarcoma, fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, lo que incluye al neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, lo que incluye al melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi, mesotelioma.

20 Otra modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de tipos específicos de trastornos proliferativos celulares que incluyen pero no se limitan a: hiperplasia prostática benigna, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociadas con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis posquirúrgicas.

25 Otra modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de infecciones víricas, que comprende la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH.

30 Una modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmune lo que incluye, pero no se limita a: rechazo de trasplante, trastornos de piel como psoriasis, alergias, asma y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Crohn y esclerosis lateral amiotrófica.

35 Otra modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, lo que incluye pero no se limita a: enfermedad de Alzheimer, enfermedades degenerativas de los nervios, encefalitis, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS o enfermedad de Lou Gehrig), Enfermedad de Huntington y Enfermedad de Pick.

40 Otra modalidad preferida de la presente invención es proporcionar un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, lo que incluye pero no se limita a: aterosclerosis primaria o secundaria a diabetes, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.

45 Además, la modalidad de la presente invención proporciona, además, un compuesto de la lista anterior para usar en el tratamiento de la angiogénesis tumoral y la inhibición de la metástasis así como en el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos y la enfermedad del huésped frente al injerto.

Además, el compuesto de la presente invención, para usar en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades antes mencionadas, se administra al someter al mamífero que lo necesita a un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

50 La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la lista anterior o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

55 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de un compuesto de la lista anterior que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos -p. ej., agentes citotóxicos o citostáticos, agentes antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes antireceptores del factor de crecimiento como los agentes anti HER, agentes anti EGFR, agentes anti Abl, agentes antiangiogénesis (p. ej., inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señal ras-raf, inhibidores de la vía Akt, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y lo similar.

65

La presente invención proporciona, además, un método *in vitro* para inhibir la actividad de la proteína quinasa JAK1, JAK2, JAK3 que comprende poner en contacto la quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de la lista anterior.

- 5 La presente invención describe, además, un ensayo de SET-2 en línea celular de leucemia megacarioblástica humana dependiente de JAK2 que comprende poner en contacto las células con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente.

Además, la presente invención describe un modelo *in vivo* en el que se inoculó la línea celular de leucemia megacarioblástica aguda SET-2 s.c. en ratones hembras con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) de 5-6 semanas de edad. Los ratones que portaban un tumor palpable se trataron con un compuesto de la lista anterior durante 10 días. Las dimensiones del tumor se midieron regularmente mediante el uso de calibradores Vernier y se calculó la inhibición del crecimiento tumoral (TGI).

- 15 Adicionalmente, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la lista anterior o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

En aún otro aspecto la invención proporciona un compuesto de la lista anterior o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió anteriormente, para su uso como medicamento.

Además, la invención proporciona un compuesto de la lista anterior o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se definió anteriormente, para usar en un método para tratar el cáncer.

- 25 A menos que se especifique lo contrario, cuando se hace referencia a los compuestos de la lista anterior per se así como a cualquier composición farmacéutica de estos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, además, las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej., metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas.

Si un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, lo que incluye a los enantiómeros y diastereómeros, se pretende que sean cubiertos en la presente invención. Pueden usarse compuestos que contengan un centro estereogénico como una mezcla racémica, una mezcla enantioméricamente enriquecida o la mezcla racémica puede separarse mediante el uso de técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede usarse solo. En los casos en que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, los isómeros *cis* (Z) y *trans* (E) están dentro del alcance de esta invención.

En los casos en que los compuestos pueden existir en formas tautómeras, tales como tautómeros de ceto enol, se contempla que cada forma tautomérica se incluye dentro de esta invención, ya sea existente en equilibrio o predominantemente en una forma.

- 50 En la presente descripción, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados siguientes.

El término «arilo» incluye hidrocarburos carbocíclicos o heterocíclicos con 1 a 2 restos anulares, bien fusionados o unidos entre sí por enlaces simples, en donde al menos uno de los anillos es aromático; si está presente, cualquier hidrocarburo heterocíclico aromático también denominado grupo heteroarilo, comprende un anillo de 5 a 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

Ejemplos de grupos arilo de conformidad con la invención son, por ejemplo, fenilo, bifenilo, α - o β -naftilo, dihidronaftilo, tiofenilo, benztienilo, furanilo, benzofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, Pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indanilo, indenilo, triazolilo y lo similar.

Con el término «heterociclilo» (conocido, además, como «heterocicloalquilo») pretendemos un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo son, por

ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y lo similar.

Con el término «C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado», por lo tanto comprensivo de C₁-C₄alquilo o C₂-C₆alquilo, pretendemos referirnos a cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y lo similar.

Con el término «C₃-C₇ cicloalquilo» pretendemos referirnos, a menos que se disponga de otra manera, a un anillo monocíclico de carbono de 3 a 7 miembros, que puede contener uno o más enlaces dobles, pero que no tiene un sistema de π -electrón completamente conjugado. Ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno.

Con el término «C₂-C₆ alqueno lineal o ramificado» pretendemos referirnos a cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo y lo similar.

Con el término «C₂-C₆ alquino lineal o ramificado», pretendemos referirnos a cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo y lo similar.

A este respecto, con el término «átomo de halógeno» se pretende referirnos a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término «ciano» se pretende referirnos a un residuo -CN.

Con el término «nitro» pretendemos referirnos a un grupo -NO₂.

Con el término «alquil o alcoxi polifluorados» pretendemos cualquiera de los grupos alquil o alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores sustituidos por más de un átomo de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y lo similar.

Con el término «alcoxi», «ariloxi», «heterociclioxi» y derivados de estos, pretendemos referirnos a cualquiera de los grupos C₁-C₆ alquilo, arilo o heterocicliilo que se une al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno (-O-).

De todo lo anterior, queda claro para el experto que cualquier grupo cuyo nombre sea un nombre compuesto tal como, por ejemplo, «arilamino» tiene que comprenderse como construido convencionalmente por las partes de las que deriva, p. ej., por un grupo amino sustituido, además, con arilo, en donde arilo es como se definió anteriormente.

Igualmente, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, cicloalquiloalcoxycarbonilo y lo similar, incluyen grupos en los que los restos alquilo, alcoxi, arilo, C₃-C₇cicloalquilo y heterocicliilo son como se definieron anteriormente.

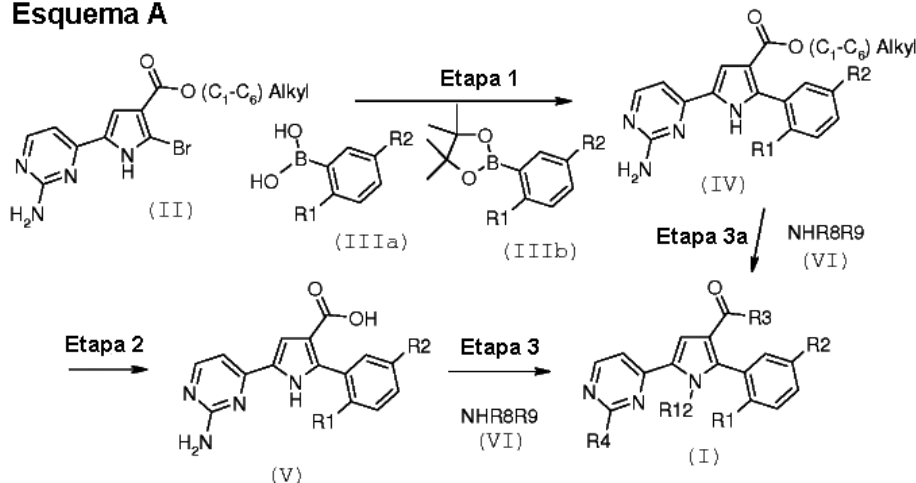
La presente invención proporciona, además, un procedimiento para la preparación de un compuesto de la lista anterior, mediante el uso de las rutas de reacción y de los esquemas sintéticos descritos a continuación, mediante el empleo de las técnicas disponibles en la técnica y los materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas modalidades de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero los expertos en la técnica reconocerán que las preparaciones descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos descritos por la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados puede realizarse mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, al proteger adecuadamente los grupos de interferencia, cambiar a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o realizar modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Alternativamente se reconocerá que otras reacciones a las que se hace referencia en la presente descripción o que se conocen en la técnica tienen adaptabilidad para preparar otros compuestos descritos por la invención.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de los siguientes métodos y procedimientos generales. A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos de conformidad con procedimientos bien conocidos. Se apreciará que, cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (*es decir*, se dan los tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, temperaturas de reacción), pueden usarse otras condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger los grupos funcionales

particulares se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T.W.Greene y P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, Nueva York, 1991 y las referencias citadas en este.

- 5 Un compuesto de la lista anterior puede prepararse de conformidad con los procedimientos sintéticos generales descritos más adelante en la presente descripción en los esquemas A, B y C.

Esquema A



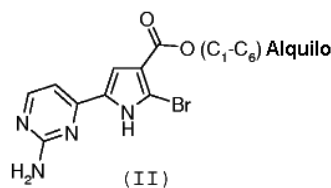
- 10 El Esquema A mostrado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde R1, R2 y R3 son como se definen en los compuestos de la lista anterior, R4 es NH₂ y R12 es hidrógeno.

En el esquema anterior R1, R2, R3, R8 y R9 son como se definen en los compuestos de la lista anterior, R4 es NH₂ y R12 es hidrógeno.

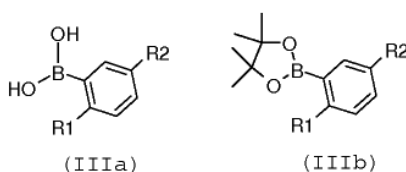
15 Todos aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica apreciarán que cualquier transformación que se realice de conformidad con dichos métodos puede requerir modificaciones estándares tales como, por ejemplo, protección de grupos de interferencia, cambio a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o hacer modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

20 En consecuencia, un procedimiento de la presente invención comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: reacción de acoplamiento catalizada por metales de un derivado halo de fórmula (II)

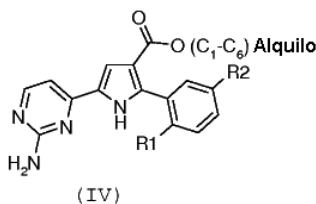


con un ácido aril borónico sustituido de fórmula (IIIa) o un éster aril borónico de fórmula (IIIb):



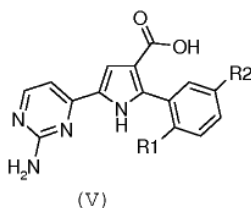
en donde R1 y R2 son como se definen en los compuestos de la lista anterior;

Etapa 2: hidrólisis del éster carboxílico resultante de fórmula (IV)



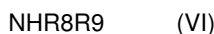
En la que R1 y R2 son como se definen anteriormente, mediante hidrólisis básica;

5 Etapa 3: amidación del ácido carboxílico resultante de fórmula (V)

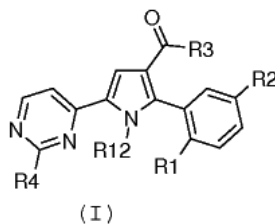


en la que R1 y R2 son como se definen anteriormente, por reacción con un derivado de fórmula (VI)

10



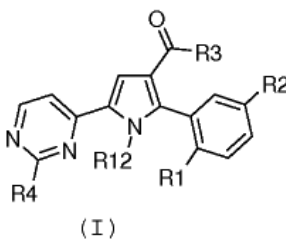
en donde R8 y R9 son como se definen en los compuestos de la lista anterior, para dar un compuesto de fórmula (I)



15

en donde R1, R2 y R3 son como se definen en los compuestos de la lista anterior, R4 es NH₂ y R12 es hidrógeno; o Etapa 3a: amidación directa del éster carboxílico de fórmula (IV) como se define anteriormente mediante reacción con un derivado de fórmula (VI) como se define anteriormente para dar un compuesto de fórmula (I)

20



en donde R1, R2 y R3 son como se definen anteriormente, R4 es NH₂ y R12 es hidrógeno;

25 mediante la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I) y, si se desea, mediante la conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable de este o mediante la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

30 De conformidad con la Etapa 1 del Esquema A, la conversión de un derivado halo de fórmula general (II) en un compuesto de fórmula (IV) puede llevarse a cabo de diversas maneras. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales con un ácido arilborónico sustituido de fórmula (IIIa) o éster arilborónico de fórmula (IIIb). Preferentemente, puede prepararse un compuesto de fórmula (IV) a partir de intermediarios (II) por acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizado con Pd con un ácido arilborónico sustituido de fórmula general (IIIa) o éster arilborónico de fórmula general (IIIb). Los acoplamientos catalizados por metales de transición de haluros de (hetero)arilo con ácidos arilborónicos o ésteres borónicos se

35

conocen bien por los expertos en la técnica, ver referencias: a) Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1979). «Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds», Chemical reviews 95 (7): 457-2483; b) Suzuki, A. In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Diederich F. y Stang P. J., Eds. Wiley-VCH: New York, 1998, pág. 49-97. En la llamada reacción de Suzuki-Miyaura, la reacción de acoplamiento de ácidos arilborónicos o éster borónico con haluros de (hetero)arilo es activada típicamente por el complejo de paladio. Para esta reacción se usan complejos de fosfina paladio tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), pero pueden emplearse, además, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno] dicloro paladio (II). Se añade una base tal como fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, *t*-butóxido de potasio, hidróxido de tetraetilamonio, trietilamina y puede usarse tetrahidrofurano, dioxano, *N,N*-dimetilformamida, etanol y tolueno como medio de reacción. Típicamente las temperaturas oscilan entre la temperatura ambiente y 150 °C. Puede emplearse calentamiento convencional junto con irradiación de microondas. La duración de la reacción varía entre aproximadamente 30 min y aproximadamente 96 horas. En la bibliografía se describen varias combinaciones Pd-base catalizadora/disolvente que permiten el ajuste fino de las condiciones de reacción con el objetivo de permitir un amplio conjunto de grupos funcionales adicionales sobre ambas partes del acoplamiento.

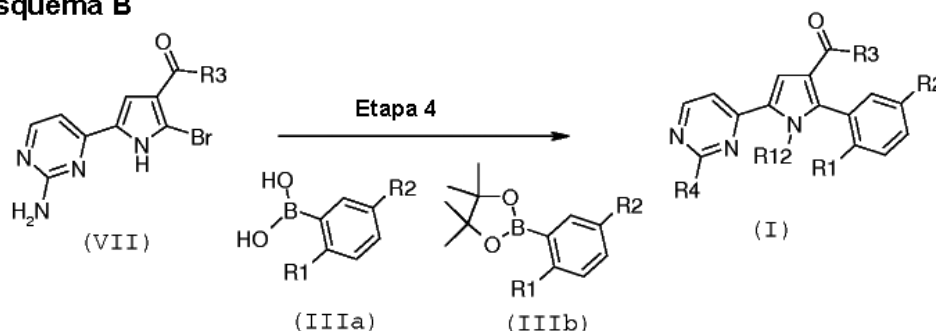
De conformidad con la Etapa 2 del Esquema A, la hidrólisis de un derivado de fórmula (IV) en un ácido carboxílico de fórmula (V) puede llevarse a cabo de diversas maneras. Típicamente se usa NaOH o KOH en solución alcohólica a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 150 °C, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 min a aproximadamente 96 horas.

De conformidad con la Etapa 3 del Esquema A, la conversión de un ácido carboxílico de fórmula (V) en una amida de fórmula (I) puede realizarse en una variedad de maneras y condiciones experimentales, que se conocen ampliamente en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como un ejemplo, un compuesto de fórmula (V) puede convertirse en su correspondiente cloruro de acilo en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El cloruro de acilo puede aislarse por evaporación del disolvente y reaccionar adicionalmente con una solución de hidróxido de amonio al 33 % o con una amina NHR₈R₉ (VI) en un disolvente adecuado, tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, a una temperatura que varía desde aproximadamente -10 °C hasta la temperatura de reflujo y durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. Alternativamente, puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (V) con la sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol o con una amina NHR₈R₉ (VI) en presencia de una carbodiimida tal como sal del ácido hidroclicórico 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, dioxano, *N,N*-dimetilformamida y en presencia de un eliminador de protones tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropilietilamina, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la de reflujo, durante un tiempo comprendido entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 96 horas.

De conformidad con la etapa 3a del Esquema A, la transformación directa del éster (IV) en un compuesto de fórmula (I) es, además, sintéticamente factible y se pretende que se incluya en el alcance de la invención. Datos recientes de la literatura sugieren, por ejemplo, que tal transformación puede realizarse fácilmente al emplear nitruro de magnesio (Mg₃N₂) en un disolvente adecuado tal como un alcohol bajo irradiación de microondas (Gemma, E.; Veitch, G.E.; Bridgwood, K.L.; Ley, S.V. Org. Lett. 2008, 10, 3623).

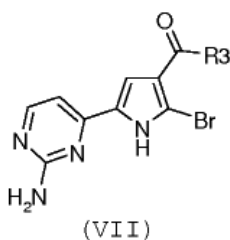
La presente invención proporciona, además, un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en la que R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente, R₄ es NH₂ y R₁₂ es hidrógeno, que se muestra en el Esquema B a continuación.

Esquema B

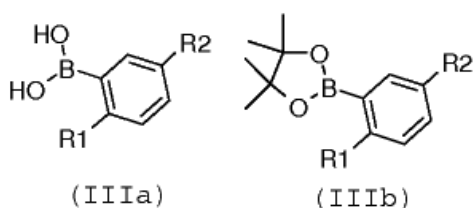


En el esquema anterior R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente, R₄ es NH₂ y R₁₂ es hidrógeno. En consecuencia, otro procedimiento de la presente invención comprende la siguiente etapa:

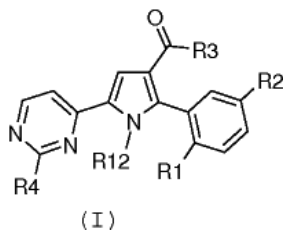
Etapa 4: reacción de acoplamiento catalizada por metales de un derivado halo de fórmula (VII)



- 5 En la que R3 es como se define anteriormente, con un ácido arilborónico sustituido de fórmula (IIIa) o un éster arilborónico de fórmula (IIIb)

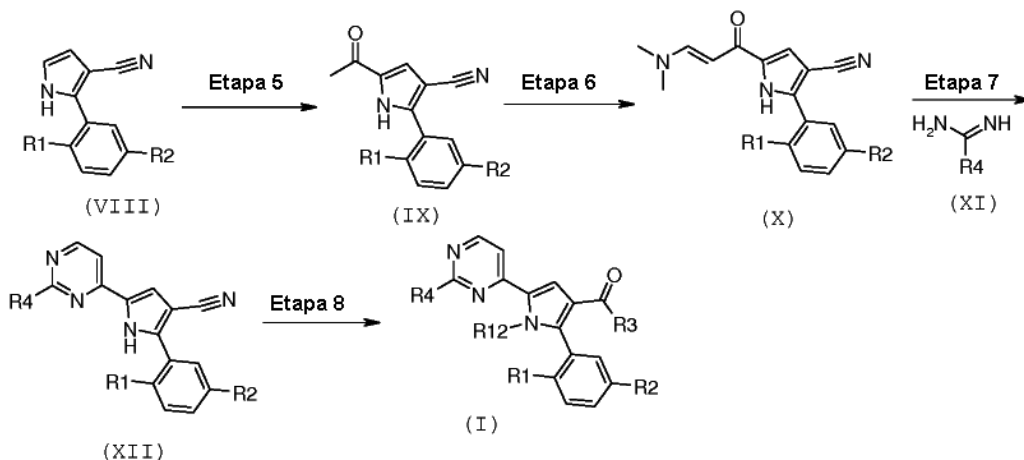


- 10 en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I)



- 15 en donde R1, R2 y R3 son como se definen anteriormente, R4 es NH₂ y R12 es hidrógeno; mediante la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I) y, si se desea, mediante la conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable de este o mediante la conversión de una sal en el compuesto libre (I).
- 20 De conformidad con la etapa 4 del Esquema B, la conversión de un derivado halo de fórmula general (VII) en un compuesto de fórmula general (I) puede llevarse a cabo bajo la variedad de condiciones ya descritas en la etapa 1 del Esquema A.
- 25 La presente invención proporciona, además, un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, R3 es NH₂, R4 es NR₁₀R₁₁, en donde R₁₀ y R₁₁ son como se definen anteriormente, y R12 es hidrógeno, que se muestra en el Esquema C a continuación.

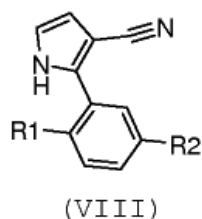
Esquema C



En el esquema anterior R1 y R2 son como se definen anteriormente, R3 es NH_2 , R4 es $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, en donde R10 y R11 son como se definen anteriormente, y R12 es hidrógeno.

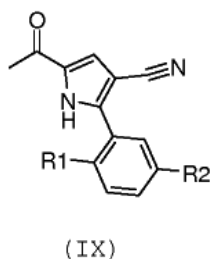
En consecuencia, otro procedimiento de la presente invención comprende las siguientes etapas:

Etapa 5: hacer reaccionar un pirrol de la fórmula (VIII)



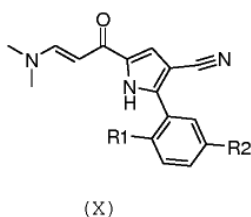
En la que R1 y R2 son como se definen anteriormente, con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis o en presencia de un metal de cinc;

Etapa 6: hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IX)

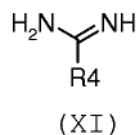


en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, con un dialquil acetal de N,N-dimetilformamida;

Etapa 7: hacer reaccionar la enaminona resultante de la fórmula (X)

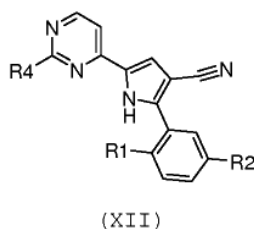


en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, con una guanidina de fórmula (XI) o una sal de esta



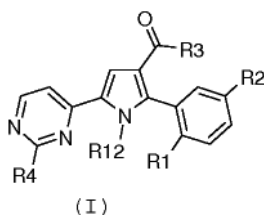
En la que R4 es NR₁₀R₁₁ y R₁₀ y R₁₁ son como se definen anteriormente;

- 5 Etapa 8: hidrolización en condiciones ácidas el grupo ciano del compuesto resultante de la fórmula (XII)



En la que R4 es NR₁₀R₁₁, en donde R₁₀ y R₁₁ son como se definen en los compuestos de la lista anterior, y R₁ y R₂ son como se definen anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula (I)

10



en donde R₁ y R₂ son como se definen anteriormente, R₃ es NH₂, R₄ es NR₁₀R₁₁, en donde R₁₀ y R₁₁ son como se definen anteriormente, y R₁₂ es hidrógeno; mediante la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I) y, si se desea, mediante la conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable de este o mediante la conversión de una sal en el compuesto libre (I).

15

De conformidad con la Etapa 5 del Esquema C, la acilación de un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de la fórmula (IX) se realiza preferentemente con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, tricloruro de aluminio o tetracloruro de titanio, que funciona bajo refrigeración, por ejemplo, a una temperatura de -5 °C a 0 °C, o a temperatura ambiente, en un disolvente orgánico anhidro, p. ej., diclorometano. Una reacción similar se describe en J.Het.Chem. 1983, 20, 61. De otro manera, la acilación de un compuesto de la fórmula (VIII) para dar un compuesto de la fórmula (IX) se realiza con cloruro de acetilo en presencia de metal de cinc, que funciona a una temperatura de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, en un disolvente orgánico anhidro, p. ej., tolueno. Una reacción similar se describe en Te. Le. 2002, 43, 8133.

20

25

De conformidad con la Etapa 6 del Esquema C, la conversión de un compuesto de fórmula (IX) en la enaminona de fórmula (X) puede llevarse a cabo mediante el uso de un dialquil acetal, por ejemplo, el dimetil acetal o diisopropil acetal de *N,N*-dimetilformamida. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la de reflujo, preferentemente a una temperatura de 60 °C a 90 °C, en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, tolueno, benceno, dicloroetano o *N,N*-dimetilformamida. Una transformación análoga se describió, por ejemplo, en Heterocycles 1998, 47, 689.

30

De conformidad con la Etapa 7 del Esquema C, la conversión de un compuesto de la fórmula (X) en un compuesto de la fórmula (XII) se lleva a cabo por reacción con guanidina o guanidina sustituida de la fórmula (XI) o una sal de esta. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 80 °C a 130 °C en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, acetamida, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base tal como carbonato de potasio. Este tipo de conversión se describe en la bibliografía científica, por ejemplo, en J.Het.Chem. 1989, 26, 1147.

35

40

De conformidad con la Etapa 8 del Esquema C, la hidrólisis en condiciones ácidas del derivado de nitrilo de fórmula (XII) para dar la carboxamida de fórmula (I) se realiza preferentemente en ácido acético glacial o ácido trifluoroacético y ácido sulfúrico concentrado preferentemente en proporciones entre 1 a 1 y 5 a 1, opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 120 °C, en particular a una temperatura de 60 °C a 90 °C. Una hidrólisis análoga se describe, por ejemplo, en J.Org.Chem. 2005, 70, 1926. Después de la

45

basificación con amoniaco acuoso concentrado, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, la base libre se separa por filtración como un precipitado.

De todo lo anterior es evidente para el experto que cualquier compuesto de la fórmula (I) que porte un grupo funcional que puede derivarse adicionalmente a otro grupo funcional, mediante el trabajo de conformidad con métodos que se conocen bien en la técnica que conduce así a otros compuestos de la fórmula (I), se pretende que se comprenda dentro del alcance de la presente invención.

Huelga decir, que, además, cualquiera de los intermediarios de los procedimientos descritos anteriormente podría convertirse en un intermediario diferente, si se desea y es necesario, mediante el funcionamiento en una manera análoga a la de cualquiera de las reacciones de conversión descritas anteriormente.

De todo lo anterior, queda claro para el experto que al preparar los compuestos de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las variantes del procedimiento antes mencionadas, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o sus intermediarios que podrían dar lugar a reacciones secundarias no deseadas, necesitan protegerse adecuadamente de conformidad con técnicas convencionales. Igualmente, la conversión de estos últimos en los compuestos desprotegidos libres puede llevarse a cabo de conformidad con procedimientos conocidos.

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

Los compuestos finales pueden aislarse y purificarse mediante el uso de procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización y formación de sales.

Las carboxamidas de la fórmula (I) tal como se definen anteriormente pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Las carboxamidas de la fórmula (I), tal como se definen anteriormente, o las sales farmacéuticamente aceptables de estas pueden formularse posteriormente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica.

La síntesis de un compuesto de fórmula (I) de la lista anterior, de conformidad con el procedimiento de síntesis descrito anteriormente, puede llevarse a cabo de manera escalonada, por lo que cada intermediario se aísla y purifica mediante técnicas de purificación estándar, como, por ejemplo, cromatografía en columna, antes de llevar a cabo la reacción subsiguiente. Alternativamente, pueden llevarse a cabo dos o más etapas de la secuencia sintética en un procedimiento denominado «un solo recipiente», como se conoce en la técnica, por lo que sólo el compuesto resultante de las dos o más etapas se aísla y purifica.

En los casos en que un compuesto de fórmula (I) de la lista anterior contiene uno o más centros asimétricos, dicho compuesto puede separarse en los isómeros individuales por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Dichos procedimientos comprenden técnicas cromatográficas estándar, lo que incluye a la cromatografía mediante el uso de una fase estacionaria quiral o cristalización. Los métodos generales para la separación de compuestos que contienen uno o más centros asimétricos se describen, por ejemplo, en Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley & Sons Inc., Nueva York (NY), 1981.

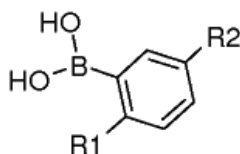
De conformidad con cualquier variante del procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) de la lista anterior, los materiales de partida y cualquier otro reactivo se conocen o se preparan fácilmente de conformidad con métodos conocidos.

Los materiales de partida de la fórmula (II) y (VII) pueden prepararse como se describe en WO2007/110344.

El material de partida de la fórmula (VIII) puede prepararse por métodos conocidos o como se describe en la parte experimental a continuación (Preparaciones D y E).

Los compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb), (VI) y (XI) están comercialmente disponibles o pueden prepararse con métodos conocidos; los compuestos de la fórmula (IIIa) pueden prepararse, además, como se describe en la parte experimental a continuación (Preparaciones A, B y C).

La presente invención proporciona, además, un intermediario de fórmula (IIIa):



(IIIa)

en donde

- 5 R1 es etilo y R2 es CF₃, o
R1 es isopropilo y R2 es cloro.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse ya sea como agentes únicos o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tales como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores COX-2), inhibidores de metaloproteasas de la matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes antireceptor del factor crecimiento, agentes anti HER, agentes anti EGFR, agentes antiangiogénesis (p. ej., inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la vía de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y lo similar.

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

Los compuestos de la fórmula (I) de la lista anterior pueden usarse secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada.

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a seres humanos, pueden administrarse por las vías habituales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, condiciones del paciente y ruta de administración.

Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de la fórmula (I) de la lista anterior puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o por una película, soluciones o suspensiones líquidas; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención incluye, además, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) de la lista anterior o una sal farmacéuticamente aceptable de este en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente mediante métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, metilcelulosa de gelatina, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes de desintegración, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico; mezclas efervescentes; materias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, granulación, formación de tabletas, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

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

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente

aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas estériles acuosas, isotónicas o pueden contener propilenglicol como vehículo.

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

Con el fin de ilustrar mejor la presente invención, se dan ahora los siguientes ejemplos.

Sección experimental

Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, ver la sección experimental y las reivindicaciones. Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención se sintetizaron mediante el uso de los métodos descritos en la presente descripción, u otros métodos que se conocen bien en la técnica.

Purificación general y métodos analíticos

La preparación sintética de algunos compuestos de la fórmula (I) de la invención se describe en los siguientes ejemplos. Los compuestos de la presente invención, tal como se prepararon de conformidad con los siguientes ejemplos, se caracterizaron, además, por ^1H RMN y/o por datos de masa exacta ESI(+).

Se realizó una espectrometría ^1H -NMR en un Mercury VX 400 que funcionaba a 400,45 MHz equipado con una sonda de doble resonancia de 5 mm [^1H (15N-31P) ID_PFG Varian]. Los espectros de masas de alta resolución ESI(+) (HRMS) se obtuvieron en una Waters Q-ToF Ultima conectada directamente con micro HPLC 1100 Agilent como se describió anteriormente (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun, Mass Spectrom., 2004, 18, 511 - 517). La cromatografía en columna se llevó a cabo bien bajo presión media sobre sílice (gel de sílice Merck 40-63 μm) o sobre cartuchos de gel de sílice preenvasados (Biotage). Los componentes se visualizaron por luz UV (λ : 254 nm) y por vapor de yodo. La HPLC se realizó en columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 μm) mediante el uso de un sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector PDA 996 Waters y Watersmod. Espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo ZQ, equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI). La fase móvil A fue solución amortiguadora acetato de amonio 5 mM (pH 5,2 con ácido acético)/acetonitrilo 95/5, y la fase móvil B fue agua/acetonitrilo 5/95. Gradiente de 10 a 90 % de B en 8 minutos, mantener al 90 % de B 2 minutos. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Velocidad de flujo 1 mL/min. Volumen de inyección 10 μL . Escaneo completo, intervalo de masa de 100 a 800 amu. El voltaje capilar fue de 2,5 KV; la temperatura de la fuente fue de 120 $^{\circ}\text{C}$; el cono fue de 10 V. Los tiempos de retención (HPLC r.t.) se dan en minutos a 220 nm o a 254 nm. La masa se da como la relación m/z. Cuando fue necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 μm) o en una columna Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 μm) mediante el uso de una HPLC preparativa Waters 600 equipada con un detector 996 Waters PDA y un mod de Waters. Espectrómetro de masas cuadrupolo simple ZMD, ionización por electrospray, modo positivo. Método 1: la fase móvil A FUE agua-ácido trifluoroacético al 0,1 %/acetonitrilo 95/5, y la fase móvil B fue acetonitrilo; gradiente de 10 a 90 % de B en 8 min, mantener al 90 % de B 2 min; velocidad de flujo 20 mL/min. Método 2 la fase móvil A fue agua 0,05 % de NH_3 /acetonitrilo 95/5, y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente de 10 a 100 % de B en 8 min, mantener al 100 % de B 2 min. Velocidad de flujo 20 mL/min.

En los ejemplos siguientes así como en toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus acepciones generalmente aceptadas.

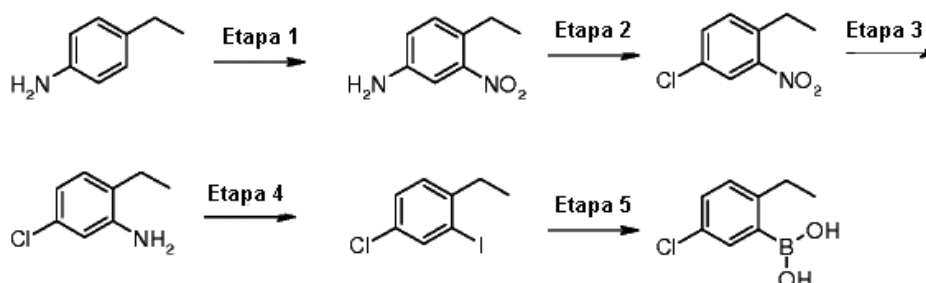
Abreviaturas

AcOH	ácido acético
CH_3CN	acetonitrilo
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
Eq	equivalentes
ESI	ionización por electrospray
EtOAc	acetato de etilo
EDCI	hidrocloruro de <i>N</i> -etil- <i>N,N</i> -diisopropil carbodiimida
Et_2O	éter dietílico
EtOH	etanol
g	gramo(s)
h	hora(s)
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1 <i>H</i> -benzotriazol-1-ol

	HOBT·NH ₃	1 <i>H</i> -benzotriazol-1-ol sal de amonio
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
5	KOH	hidróxido de potasio
	<i>t</i> BuOK	tert-butóxido de potasio
	LiCl	cloruro de litio
	M	molar
	MeOH	metanol
10	MeNH ₂	metilamina
	mg	miligramo(s)
	min	minuto(s)
	mL	mililitro(s)
	mmol	milimol(es)
15	mol	mol(es)
	N	normal
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	Na ₂ S ₂ O ₅	metabisulfito de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
20	NaHCO ₃	hidrógeno carbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II)
	PdCl ₂ (dppf)	cloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paladio (II)
	Rt	temperatura ambiente
25	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	μL	microlitro(s)

30 Preparación A

ácido (5-Cloro-2-etilfenil)borónico (IIIa)



35

Etapa 1: 4-Etil-3-nitroanilina

Se añadió gota a gota 4-etilanilina (10,3 mL, 82,5 mmol) a ácido sulfúrico (96 %, 63 mL), se enfrió a 8 °C, con la temperatura mantenida por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C, antes de la adición de una mezcla de ácido nítrico (100 %, 4 mL) y ácido sulfúrico (96 %, 10 mL), con la temperatura mantenida por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó después a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (200 mL) y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido se suspendió con agua (100 mL) y se neutralizó con hidróxido de amonio (35 %). El precipitado se filtró y se secó en el horno para obtener un sólido marrón claro (10 g, 73 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H), 2,63 (q, *J*=7,45 Hz, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,81 (dd, *J*=8,30, 2,44 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H).

Etapa 2: 4-Cloro-1-etil-2-nitrobenceno

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio en agua (4,2 g, 60 mmol, 5 M, 12 mL) a una solución enfriada (0 °C) de 4-etil-3-nitroanilina (10 g, 60 mmol) en HCl conc. (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Se añadió después cloruro de cobre (I) (9,5 g, 96 mmoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 80 °C durante una hora adicional. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El crudo se purificó después por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (6,28 g, 56 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,19 (t, $J=7,45$ Hz, 3 H), 2,78 (q, $J=7,45$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H), 7,74 (dd, $J=8,36$, 2,26 Hz, 1 H), 8,03 (d, $J=2,32$ Hz, 1 H).

Etapa 3: 5-Cloro-2-etilanilina

Se añadió gota a gota una solución de hidrato de hidrazina (6,95 mL, 134,7 mmol) en metanol (50 mL) a una solución de 4-cloro-1-etil-2-nitrobenceno (6,25 g, 33,7 mmol) en metanol (120 mL), en presencia de cloruro de hierro (III) (547 mg, 3,4 mmol) y carbón activado (547 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 13 h. Los sólidos se filtraron sobre celita, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa claro (5,09 g, 97 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,09 (t, $J=7,51$ Hz, 3 H), 2,39 (q, $J=7,49$ Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 6,47 (dd, $J=8,06$, 2,20 Hz, 1 H), 6,62 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J=8,06$ Hz, 1 H).

Etapa 4: 4-Cloro-1-etil-2-yodobenceno

Se molió en un mortero una mezcla de 5-cloro-2-etilanilina (3,35 g 21,5 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (12,29 g, 64,6 mmol) y agua (2,15 mL) por pocos minutos, para obtener una pasta homogénea a la que se añadió nitrito de sodio sólido (3,71 g, 53,8 mmol) y la pasta se molió durante 10 min. Se añadió yoduro de potasio sólido (8,94 g, 53,8 mmol) y la pasta se molió durante 20 min. La pasta se disolvió a continuación en agua (50 mL) y se trató con sulfato de sodio (solución acuosa al 10 %), antes de extraerse con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (4,35 g, 76 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 (t, $J=7,51$ Hz, 3 H), 2,66 (q, $J=7,53$ Hz, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=8,30$, 2,20 Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H).

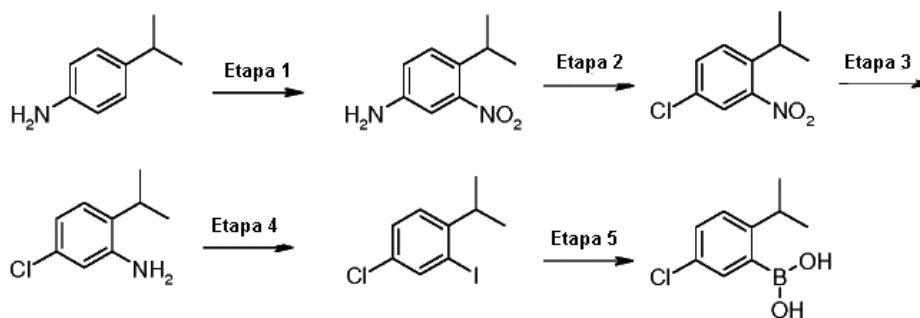
Etapa 5: ácido (5-Cloro-2-etilfenil)borónico

Se añadió gota a gota cloruro de *i*-propilmagnesio (sol 2 M en THF, 8,98 mL, 17,95 mmol) a una solución de 4-cloro-1-etil-2-yodobenceno (4,35 g, 16,3 mmol) en THF seco (40 mL) a -30 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min, bajo argón. Después de este tiempo, se añadió gota a gota trimetilborato (3,63 mL, 32,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió HCl (1 M, 16 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de la eliminación del disolvente, se obtuvo un sólido que se trituró con hexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,15 g, 72 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,12 ppm (t, $J=7,51$ Hz, 3 H), 2,72 (q, $J=7,69$ Hz, 2 H), 7,17 (d, $J=8,18$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 7,36 (d, $J=2,32$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H).

Preparación B

ácido [5-cloro-2-(propan-2-il)fenil]borónico (IIIa)



Etapa 1: 3-Nitro-4-(propan-2-il)anilina

Se añadió gota a gota 4-(propan-2-il)anilina (10,12 mL, 74 mmol) a ácido sulfúrico (96 %, 57 mL), se enfrió a 8 °C, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C, antes de la adición de una mezcla de ácido nítrico (100 %, 3,7 mL) y ácido sulfúrico (96 %, 9 mL), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó después a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (200 mL) y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido se suspendió con agua (100 mL) y se neutralizó con hidróxido de amonio (35 %). El precipitado se filtró y se secó en el horno para obtener un sólido marrón claro (9,49 g, 71 %).

Etapa 2: 4-Cloro-2-nitro-1-(propan-2-il)benceno

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio en agua (3,6 g, 52,2 mmol, 5 M, 10,4 mL) a una solución de 3-nitro-4-(propan-2-il)anilina (9,4 g, 52,2 mmol) en HCl conc. (175 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Se añadió después cloruro de cobre (I) (8,3 g, 83,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 80 °C durante una hora adicional. Después de enfriar la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El crudo se purificó después por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 95/5) para obtener el compuesto del título en forma de aceite amarillo (1,8 g, 17 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H), 3,14 (spt, *J*=6,94 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J*=8,54, 2,30 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H).

Etapas 3: 5-Cloro-2-(propan-2-il)anilina

Se añadió gota a gota una solución de hidrato de hidrazina (1,7 mL, 35,1 mmoles) en metanol (12 mL) a una solución de 4-cloro-2-nitro-1-(propan-2-il)benceno (1,75 g, 8,8 mmol) en metanol (40 mL), en presencia de cloruro de hierro (III) (146 mg, 0,9 mmol) y carbón activado (146 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 7 h. El sólido se filtró sobre celita, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa claro (1,4 g, 94 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H), 2,90 (spt, *J*=6,75 Hz, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 6,50 (dd, *J*=8,18, 2,32 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J*=8,18 Hz, 1 H).

Etapas 4: 4-Cloro-2-yodo-1-(propan-2-il)benceno

Se molió en un mortero una mezcla de 5-cloro-2-(propan-2-il)anilina (1,4 g, 8,3 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (4,7 g, 24,8 mmol) y agua (0,83 mmol) durante unos minutos, para obtener una pasta homogénea a la que se añadió nitrito de sodio sólido (1,42 g, 20,6 mmol) y la pasta se molió durante 10 min. Se añadió yoduro de potasio sólido (3,42 g, 20,6 mmol) y la pasta se molió durante 20 min. La pasta se disolvió a continuación en agua (20 mL) y se trató con sulfito de sodio (solución acuosa al 10 %), antes de extraer con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (1,79 g, 77 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H), 3,08 (spt, *J*=6,88 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J*=8,42 Hz, 1 H), 7,45 (ddd, *J*=8,42, 2,20, 0,37 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H).

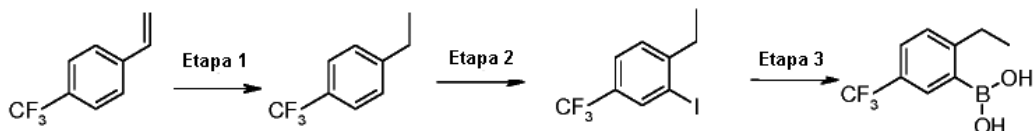
Etapas 5: Ácido [5-cloro-2-(propan-2-il)fenil]borónico

Se añadió gota a gota cloruro de *i*-propilmagnesio (2 M en THF, 3,34 mL, 6,7 mmoles) a una solución de 4-cloro-2-yodo-1-(propan-2-il)benceno (1,7g, 6,7 mmol) en THF seco (15 mL) a -30 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min, bajo argón. Después de este tiempo, se añadió gota a gota trimetilborato (1,35 mL, 12,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió HCl (1 M, 6 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y, después de la eliminación del disolvente, se obtuvo un sólido, que se trituró con hexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,05 g, 87 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H), 3,17-3,25 (m, 1 H), 7,24-7,29 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 8,22 (s, 2 H).

Preparación C

Ácido [2-etil-5-(trifluorometil)fenil]borónico (IIIa)



Etapas 1: 1-Etil-4-(trifluorometil)benceno

Se agitó una solución de 1-etenil-4-(trifluorometil)benceno (1,72 mL, 11,6 mmol) en THF (60 mL) en presencia de Pd/C (10 %, 400 mg), bajo una atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 7 h. El sólido se filtró a través de celita (se lavó con DCM) y el filtrado se concentró cuidadosamente, mientras se mantenía la temperatura del baño por debajo de 20 °C a 200 mmHg. La solución concentrada que se obtuvo de esta manera se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H), 2,70 (q, *J*=7,16 Hz, 2 H), 7,44 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H), 7,63 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H).

Etapas 2: 2-yodo-1-etil-4-(trifluorometil)benceno

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (96 %, 1,9 mL) a una solución de periodato de sodio (3,73 g, 17,4 mmol) y yodo (2,95 g, 11,6 mmol) en una mezcla de ácido acético (8,45 mL) anhídrido acético (4,23 mL) a 0 °C, seguido por la adición gota a gota de 1-etil-4-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante un período de 24 h. Se añadió una solución de metabisulfito de sodio (10 %) para inactivar el yodo restante y sucesivamente, se añadió hidróxido de sodio (35 %) para alcanzar un pH=7. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Una vez que se eliminó el disolvente, se usó el crudo sin purificarse adicionalmente en la siguiente etapa.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (t, *J*=7,51 Hz, 3 H), 2,75 (q, *J*=7,49 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H), 7,69-7,75 (m, 1 H), 8,11 (dq, *J*=1,95, 0,73 Hz, 1 H).

Etapas 3: Ácido [2-etil-5-(trifluorometil)fenil]borónico

Se añadió gota a gota cloruro de *i*-propilmagnesio (sol. 2M en THF, 5,81 mL, 11,6 mmol) a una solución enfriada (-30 °C) de 2-yodo-1-etil-4-(trifluorometil)benceno (3,48 g, 11,6 mmol) en THF seco (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min, bajo argón. Después de este tiempo, se añadió gota a gota trimetilborato (2,6 mL, 23,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió HCl (1 M, 10 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco, cristalizado en hexano (2,46 g, 97 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (t, *J*=7,51 Hz, 3 H), 2,82 (q, *J*=7,45 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H), 7,56-7,62 (m, 1 H), 7,69 (dq, *J*=1,80, 0,40 Hz, 1 H), 8,27 (s, 2 H).

Preparación D

5-cloro-2-etilbenzoato de metilo



Se combinaron 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (1,0 g, 4 mmol), cloruro de litio (490 mg, 11,58 mmol), tetraetiltilin (0,81 mL, 4,1 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (100 mg, 0,13 mmol) en DMF (20 mL) y se calentó a 100 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 10 % EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (435 mg, 55 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 2,86 (q, *J*=7,45 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 7,40 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 1 H) 7,75 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H).

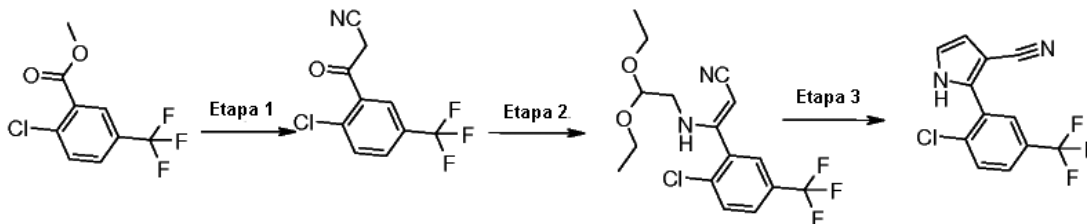
Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar el siguiente compuesto:

2-etil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H) 2,97 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,88 (dd, *J* = 1,5, 8,2 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J* = 1,10 Hz, 1 H),

Preparación E

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo [(VIII), R1 = Cl, R2 = CF₃]



Etapas 1: 3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanonitrilo

Se añadió gota a gota *tert-pentóxido* de potasio 1,7 M en tolueno (7,35 mL, 12,5 mmol) a una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,0 g, 8,38 mmol) y ACN (1,32 mL, 25,15 mmol) en tolueno anhidro (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se diluyó con HCl 1 N (20 mL), agua (75 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL x 2) y salmuera (50 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 20 % EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (1,73 g, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,76 (s, 2 H) 7,81 - 7,98 (m, 3 H).

Etapa 2: 3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[(2,2-dietoxietil)amino]prop-2-enenitrilo

Una mezcla de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanonitrilo (1,2 g, 4,8 mmol), dietil acetal 2-aminoacetaldehído (0,77 mL, 5,3 mmol) y tolueno (30 mL) se agitó bajo reflujo durante 5 h bajo atmósfera de nitrógeno en el aparato Dean-Stark. La mezcla se evaporó a vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificarse adicionalmente.

Etapa 3: 2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

Se añadió el 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3-[(2,2-dietoxietil)amino]prop-2-enenitrilo bruto al TFA (4 mL) a 5 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con EtOAc y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 20 % EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (584 mg, 45 % 2 etapas).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,65 (t, *J*=2,62 Hz, 1 H) 7,12 (t, *J*=2,81 Hz, 1 H) 7,81 - 7,95 (m, 3 H) 12,23 (bs, 1H).

Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

2-(5-Cloro-2-metil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo [(VIII), R1 = CH₃, R2 = Cl]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 6,59 (t, *J*=2,69 Hz, 1 H) 7,04 (t, *J*=2,81 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,39 - 7,42 (m, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 11,99 (bs, 1 H).

2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo [(VIII), R1 = Br, R2 = Cl]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,60 (t, *J*=2,62 Hz, 1 H) 7,06 (t, *J*=2,81 Hz, 1 H) 7,51 (dd, *J*=8,61, 2,62 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 12,13 (bs, 1 H).

2-(2,5-dicloro-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo [(VIII), R1 = Cl, R2 = Cl]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,62 (t, *J*=2,62 Hz, 1 H) 7,08 (t, *J*=2,81 Hz, 1 H) 7,55 - 7,61 (m, 1 H) 7,61 - 7,63 (m, 1H) 7,65 - 7,69 (m, 1H) 12,16 (bs, 1H).

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo [(VIII), R1 = CH₂CH₃, R2 = Cl]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J*=7,51 Hz, 3 H) 2,58 (q, *J*=7,53 Hz, 2 H) 6,58 (t, *J*=2,65 Hz, 1 H) 7,02 (t, *J*=2,81 Hz, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 11,99 (bs, 1 H).

2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo[(VIII), R1 = CH₃, R2 = CF₃]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,36 - 2,39 (m, 3H) 6,62 (t, *J* = 2,61 Hz, 1 H) 7,08 (t, *J* = 2,75 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,74 (d, *J* = 7,96 Hz, 1 H) 12,08 (br. s., 1 H).

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo [(VIII), R1 = CH₂CH₃, R2 = CF₃]

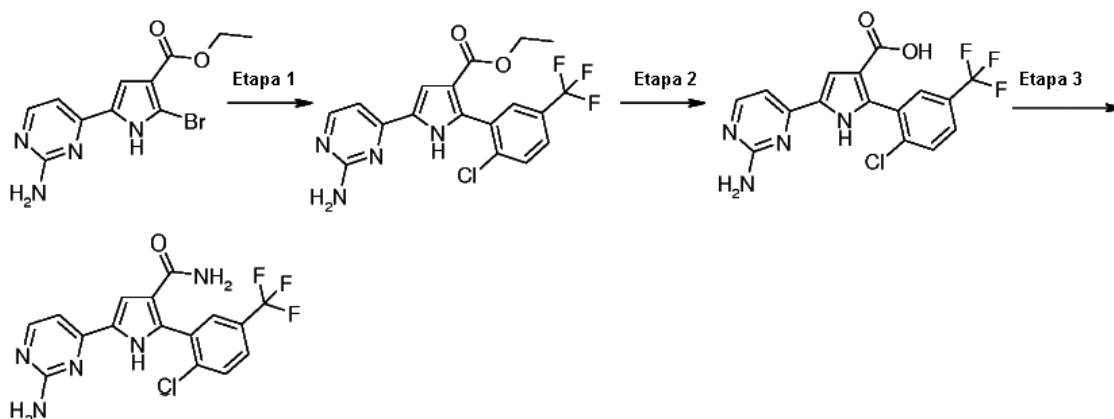
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (t, *J*=7,51 Hz, 3 H) 1,11 - 1,52 (m, 1 H) 2,07 (s, 1 H) 2,69 (q, *J*=7,51 Hz, 2 H) 6,61 (t, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,06 (t, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1H) 7,66 (d, *J*= 8,24 Hz, 1H) 7,79 (dd, *J* = 1,46, 8,06 Hz, 1H) 12,05 (bs, 1H).

Los ejemplos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones se describen con fines de referencia.

Ejemplo 1

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida [(I), R1 = Cl, R2 = CF₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (comp,1)

Esquema A, etapas 1, 2, 3



Etapa 1: Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato

A una solución de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-bromo-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (preparado de conformidad con WO2007/110344{ut5 }, 2,0 g, 6,43 mmol) disuelto en EtOH (20 mL) y tolueno (20 mL), se añadieron LiCl (408 mg, 9,64 mmol), 1M acuoso Na₂CO₃ (17 mmol), ácido 2-cloro-5-trifluorometilfenilborónico (1,875 g, 8,35 mmol) y (Ph₃P)₂PdCl₂ (470 mg, 0,67 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, se disolvió en DCM y se lavó con agua. Después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material bruto se cromatografió sobre gel de sílice (DCM/EtOAc 50/50) para proporcionar el compuesto del título (2,16 g, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 4,00 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 6,39 (bs, 2 H) 6,99 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,32 Hz, 3 H) 7,82 (s, 4 H) 8,20 (d, *J*=5,13 Hz, 3 H) 12,36 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₁₄ClF₃N₄O₂ + H⁺ 411,0830, encontrada 411,0827.

Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 4,04 (q, *J*=7,12 Hz, 2 H) 6,41 (s, 2 H) 7,01 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 3 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 12,17 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 4,05 (q, *J*=7,16 Hz, 2 H) 6,42 (bs, 2 H) 7,01 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 3 H) 8,22 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,32 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 4,05 (q, *J*=7,16 Hz, 2 H) 6,43 (bs, 2 H) 7,01 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,11 (d, *J*=8,91 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=2,69 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=2,69 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=8,85, 2,75 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,01 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 1,06 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 2,44 (q, *J*=7,57 Hz, 2 H) 4,03 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 7,21 (d, *J*=6,10 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,42 Hz, 1 H) 7,47 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=5,98 Hz, 1 H) 12,52 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 4,03 (q, *J*=7,16 Hz, 2 H) 6,41 (s, 1 H) 7,01 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 3 H) 7,42 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,20 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-bromo-2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,05 (q, *J*=7,16 Hz, 2 H) 6,41 (s, 2 H) 7,01 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,06 (d, *J*=8,91 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=2,69 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J*=8,85, 2,62 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,01 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 4,09 (q, *J*=7,16 Hz, 2 H) 6,44 (bs, 2 H) 7,03 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 7,29 (dd, *J*=9,28, 8,91 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H) 7,72 (dd, *J*=6,47, 2,56 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,33 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-([2-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 4,04 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 7,22 (d, *J*=5,98 Hz, 1H) 7,38 - 7,55 (m, 4 H) 8,26 (d, *J*=5,98 Hz, 1 H) 12,55 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,04 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 6,41 (s, 2 H) 7,02 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,03 - 7,06 (m, 2 H) 7,28 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,22 (bs, 1H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 4,03 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 6,42 (bs, 2 H) 7,01 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,37 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 4,02 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,41 (s, 2 H) 7,01 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,46 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,06, 1,46 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,24 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[5-cloro-2-(propan-2-il)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 1,07 (d, *J*=6,96 Hz, 6 H) 2,71 (spt, *J*=6,84 Hz, 1 H) 4,00 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 6,40 (bs, 2 H) 7,00 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,48 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,23 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 (t, *J*=7,15 Hz, 6 H) 2,54 (q, *J*=7,60 Hz, 2 H) 4,00 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 6,41 (bs, 2H) 7,01 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=1,60 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=8,12, 1,53 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 12,27 (bs, 1 H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,08 Hz, 3 H) 3,97 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 6,41 (bs, 2 H) 6,99 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=2,07 Hz, 1 H) 7,74 - 7,79 (m, 1 H) 7,86 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,13 Hz, 1H) 12,37 (bs, 1H).

Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-ciano-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 2,21 (s, 3H) 4,04 (q, *J*=7,08 Hz, 2 H) 6,41 (bs, 2 H) 7,01 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=7,87, 1,77 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,24 (bs, 1 H).

Etapas 2: Ácido 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico

55 Etil 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,43 mmol) se trató con una solución 1,5 M de hidróxido de potasio en EtOH al 95 % (32,4 mL, 20 eq) bajo reflujo durante 20 h. Después de enfriar, el residuo se concentró, se disolvió en agua y se lavó con DCM. A la fase acuosa enfriada a 5 °C, se añadió una solución de HCl 2 N, bajo agitación. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,88 g, 95 %).

60 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,29 (d, *J*=6,35 Hz, 1 H) 7,62 (bs, 2 H) 7,58 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 3 H) 8,29 (d, *J*=6,23 Hz, 1 H) 12,67 (bs, 1 H) 12,76 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₀ClF₃N₄O₂ + H⁺ 383,0517, encontrada 383,0513.

65 Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

Ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 7,28 - 7,37 (m, 3 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,59 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,77 (bs, 1 H) 8,28 (d, *J*=6,44 Hz, 1 H) 12,06 (s, 1 H) 12,54 (bs, 1 H).

5

Ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 2,46 (q, *J*=7,57 Hz, 2 H) 6,79 (bs, 2 H) 7,08 (d, *J*=5,49 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=2,81 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,62 Hz, 1 H) 11,86 (bs, 1 H) 12,23 (bs, 1 H).

10

Ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 6,88 (bs, 1 H) 7,11 (d, *J*=5,61 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,29 (dq, *J*=2,20, 0,60 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,62 Hz, 1 H) 11,84 (bs, 1 H) 12,26 (bs, 1 H).

15

Ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-bromo-2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 7,09 (d, *J*=8,91 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=6,59 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,85, 2,62 Hz, 1 H) 7,81 (bs, 2 H) 8,27 (d, *J*=6,47 Hz, 1 H) 12,41 (bs, 1 H).

20

Ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,27 (d, *J*=6,10 Hz, 1 H) 7,30 (t, *J*=9,10 Hz, 1 H) 7,53 (bs, 1 H) 7,68 (ddd, *J*=8,88, 4,49, 2,62 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J*=6,35, 2,56 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=6,10 Hz, 1 H) 12,59 (bs, 1 H).

25

Ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,27 (d, *J*=6,47 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 3 H) 7,71 (d, *J*=9,03 Hz, 1 H) 8,29 (d, *J*=6,23 Hz, 1 H) 12,06 (s, 1 H) 12,65 (bs, 1 H).

30

Ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 7,28 (d, *J*=6,10 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=1,80 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,34 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,18, 1,60 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=6,22 Hz, 1 H) 12,54 (bs, 1 H).

35

Ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 2,56 (q, *J*=7,65 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H) 7,20 (bs, 2 H) 7,48 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,57 (bs, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,00 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=7,99, 1,65 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=5,98 Hz, 1 H) 11,95 (bs, 1 H) 12,43 (bs, 1 H).

40

Etapa 3: 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida [(I), R1 = Cl, R2 = CF₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 1)

45

Una solución de ácido 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (581 mg, 1,52 mmol) en DMF (5 mL) y DIPEA (1,06 mL, 6,08 mmol) se agitó a 0 °C. Se añadieron EDCI (582 mg, 3,04 mmol) y HOBT.NH₃ (469 mg, 3,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se recolectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (475 mg, 82 %).

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,36 (bs, 2 H) 6,77 (bs, 1 H) 6,90 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,42 (bs, 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 3 H) 8,22 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,07 (bs, 1 H).

55

HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₁ClF₃N₅O + H⁺ 382,0677, encontrada 382,0675.

Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida [(I), R1 = Cl, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 2)

60

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,87 (bs, 1 H) 7,09 (d, *J*=6,10 Hz, 1 H) 7,46 (bs, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 3 H) 8,26 (d, *J*=6,10 Hz, 1 H) 12,35 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₁₅H₁₁Cl₂N₅O + H⁺ 348,0414, encontrada 348,0419.

65

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

[(I), R1 = OCH₃, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 3)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,75 (s, 3 H) 6,35 (bs, 2 H) 6,74 (bs, 1 H) 6,92 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,08 - 7,12 (m, 1H) 7,20 (bs, 1 H) 7,25 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,63 (bs, 1 H).
5 HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₄ClN₅O₂ + H⁺ 344,0909, found 344,0912.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = CH₂CH₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 4)

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 2,63 (q, *J*=7,57 Hz, 2 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,69 (bs, 1 H) 6,93 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,14 (bs, 1 H) 7,27 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,26 (dd, *J*=7,90, 2,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,56 Hz, 2 H) 7,40 (dd, *J*=7,81, 0,49 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,87 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, encontrada 342,1120.

15 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CH₂CH₃, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 5)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 6,32 (bs, 2 H) 6,71 (bs, 1 H) 6,92 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,16 (bs, 1 H) 7,25 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,30 - 7,33 (m, 1 H) 7,34 (d, *J*=2,69 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,87 (bs, 1 H).
20 HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, encontrada 342,1111.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = CH₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 6)

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,68 (bs, 1 H) 6,93 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,14 (bs, 1 H) 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,25 (dq, *J*=2,20, 0,60 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,18 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,85 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₄ClN₅O + H⁺ 328,0960, encontrada 328,0965.

30 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-cianofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = CN, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 7)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,42 (bs, 2 H) 6,79 (bs, 1 H) 6,90 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,44 (bs, 1 H) 7,73 (d, *J*=8,42 Hz, 1 H) 7,88 (dd, *J*=8,42, 2,07 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=2,07 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 12,07 (bs, 1 H).
35 HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₁ClN₆O + H⁺ 339,0756, encontrada 339,0761.

40 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-bromo-2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = OCH₃, R2 = Br, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 8)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 6,36 (bs, 2 H) 6,86 (bs, 1H) 7,07 (d, *J*=8,91 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J*=6,23 Hz, 1 H) 7,29 (bs, 1 H) 7,47 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,79, 2,56 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=6,23 Hz, 1 H) 12,05 (bs, 1 H).
45 HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₄BrN₅O₂ + H⁺ 388,0404, encontrada 388,0410.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = F, R2 = Br, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 9)

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,46 (bs, 2 H) 6,91 (bs, 1 H) 7,11 (d, *J*=6,10 Hz, 1 H) 7,25 (dd, *J*=9,46, 8,97 Hz, 1 H) 7,33 (bs, 1 H) 7,51 (d, *J*=2,32 Hz, 2 H) 7,63 (ddd, *J*=8,76, 4,49, 2,62 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=6,47, 2,56 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=5,98 Hz, 1 H) 12,31 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₅H₁₁BrFN₅O + H⁺ 376,0204, encontrada 376,0209.

55 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = CH₂OH, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 10)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,53 (d, *J*=5,74 Hz, 2 H) 5,33 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,68 (bs, 1 H) 6,93 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,15 (bs, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H) 7,45 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,88 (bs, 1 H).
60 HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₄ClN₅O₂ + H⁺ 344,0909, encontrada 344,0902.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = OCH₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd, 11)

65

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,78 (s, 3 H) 6,33 (s, 2 H) 6,70 (bs, 1 H) 6,93 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 6,97 - 7,02 (m, 2 H) 7,15 (bs, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,36 - 7,42 (m, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,88 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₅H₁₄ClN₅O₂ + H⁺ 344,0909, encontrada 344,0907.

- 5 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = OCF₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 12)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,35 (bs, 2 H) 6,76 (bs, 1 H) 6,90 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,39 (bs, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,42 (dq, *J*=1,74, 0,90 Hz, 1 H) 7,64 (ddd, *J*=8,79, 1,46, 1,10 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,04 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₁ClF₃N₅O₂ + H⁺ 398,0626, encontrada 398,0624.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CH₃, R2 = CF₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 13)

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 6,32 (bs, 2 H) 6,74 (bs, 1 H) 6,92 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,32 (bs, 1 H) 7,37 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=1,46 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=8,06, 1,46 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,91 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₁₄F₃N₅O + H⁺ 362,1223, encontrada 362,1225.

- 20 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[5-cloro-2-(propan-2-il)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CH(CH₃)₂, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 14)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H) 2,79 (spt, *J*=6,90 Hz, 1 H) 6,32 (bs, 2 H) 6,71 (bs, 1 H) 6,91 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,11 (bs, 1 H) 7,21 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=2,69 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,44 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,89 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₁₈ClN₅O + H⁺ 356,1273, encontrada 356,1271.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CF₃, R2 = CF₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 15)

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,34 (bs, 2 H) 6,69 (bs, 1 H) 6,85 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,40 (bs, 1 H) 7,79 (bs, 1 H) 8,0 - 8,06 (m, 2 H) 8,21 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,08 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₁₁F₆ClN₅O + H⁺ 416,0941, encontrada 416,0945.

- 35 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CH₂CH₃, R2 = CF₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 16)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (t, *J*=7,55 Hz, 3 H) 2,57 (q, *J*=7,60 Hz, 4 H) 6,37 (bs, 2 H) 6,76 (bs, 1 H) 6,92 (d, *J*=5,49 Hz, 1 H) 7,33 (bs, 1 H) 7,38 (d, *J*=2,47 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 (d, *J*=7,14 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,22 Hz, 1 H) 11,97 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₁₆F₃N₅O + H⁺ 376,138, encontrada 376,1384.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CF₃, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 17)

- 45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,36 (bs, 2 H) 6,68 (bs, 1 H) 6,86 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,34 (bs, 1 H) 7,35 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,48, 1,40 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 12,03 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₁ClF₃N₅O + H⁺ 382,0677, encontrada 382,0679.

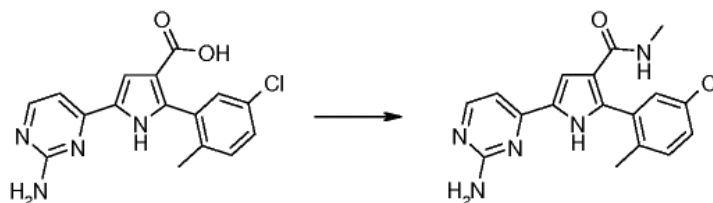
5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-ciano-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CH₃, R2 = CN, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 18)

- 50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,76 (bs, 1 H) 6,91 (d, *J*=5,25 Hz, 2 H) 7,35 (bs, 1 H) 7,37 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H) 7,69 (d, *J*=1,83 Hz, 2 H) 7,74 (dd, *J*=7,93, 1,83 Hz, 2 H) 8,21 (d, *J*=5,25 Hz, 2 H) 11,90 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₁₄N₆O + H⁺ 319,1302, encontrada 319,1314.

Ejemplo 2

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 19)

Esquema A, etapa 3



A una solución de ácido 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (142 mg, 0,43 mmol) en DMF/THF 1/1 (4 mL) se le añadieron DIPEA (0,301 mL, 1,72 mmol) y MeNH₂ 2M en THF (0,432 mL, 0,86 mmol) y la solución se agitó a 0 °C. Se añadieron EDCI (157 mg, 0,86 mmol) y HOBT (117 mg, 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM (4 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, agua y luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material bruto se cromatografió sobre gel de sílice (DCM/MeOH 90/10) para proporcionar el compuesto del título (124 mg, 84 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 2,62 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H) 6,32 (bs, 1 H) 6,93 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,00 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 7,80 (q, *J*=4,76 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 11,84 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, encontrada 342,1118.

Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-etil-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃ = NHCH₂CH₃, R₄ = NH₂, R₁₂ = H] (compd. 20)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 3,12 (dq, *J*=7,10, 5,92 Hz, 2 H) 6,32 (bs, 2 H) 6,94 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 7,80 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,83 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₁₈ClN₅O + H⁺ 356,1273, encontrada 356,1277.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃ = NHCH₂CH₂OH, R₄ = NH₂, R₁₂ = H] (compd. 21)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 3,17 (q, *J*=6,06 Hz, 2 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H) 4,61 (t, *J*=5,37 Hz, 1 H) 6,34 (bs, 2 H) 6,94 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,71 (t, *J*=5,80 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 11,86 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₁₈ClN₅O₂ + H⁺ 372,1222, encontrada 372,1230.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃ = NH-[2-(piperidin-1-il)etil], R₄ = NH₂, R₁₂ = H] (compd. 22)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 - 1,39 (m, 2 H) 1,39 - 1,48 (m, 4 H) 2,11 (s, 3 H) 2,20 - 2,35 (m, 6 H) 3,19 (dq, *J*=6,80, 5,50 Hz, 2 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,94 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=7,95 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=2,00 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J*=8,18, 2,20 Hz, 1 H) 7,41 (t, *J*=5,37 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,86 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₂₃H₂₇ClN₆O + H⁺ 439,2008, encontrada 439,2012.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃ = NH-(1-metilpiperidin-4-il), R₄ = NH₂, R₁₂ = H] (compd. 23)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (dq, *J*=11,64, 3,91 Hz, 2 H) 1,65 (dq, *J*=12,66, 3,14 Hz, 2 H) 1,88 (td, *J*=11,41, 2,07 Hz, 2 H) 2,10 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,63 (d, *J*=11,23 Hz, 2 H) 3,49 - 3,62 (m, 1 H) 6,32 (bs, 2 H) 6,94 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,00 Hz, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,48 (d, *J*=8,18 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,85 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₂₂H₂₅ClN₆O + H⁺ 425,1851, encontrada 425,1846.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃ = NHPh, R₄ = NH₂, R₁₂ = H] (compd. 24)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 6,37 (bs, 2 H) 6,99 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,00 (tt, *J*=7,40, 1,15 Hz, 1 H) 7,26 (dd, *J*=8,36, 7,63 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J*=7,93, 2,32 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=1,34 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,61, 1,04 Hz, 2 H) 8,23 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 12,05 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₈ClN₅O + H⁺ 404,1273, found 404,1274.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-(furan-2-ilmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NH-(furan-2-ilmetil), R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 25)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,08 (s, 3 H) 4,30 (d, *J*=5,86 Hz, 2 H) 6,16 (dq, *J*=3,22, 0,80 Hz, 1 H) 6,32 (bs, 2 H) 6,36 (dd, *J*=3,17, 1,83 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J*=7,93, 2,20 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,53 (dd, *J*=1,83, 0,85 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 8,28 (t, *J*=5,86 Hz, 1 H) 11,90 (bs, 1 H).
 HRMS (ESI) calcd para C₂₁H₁₈ClN₅O₂ + H⁺ 408,1222, encontrada 408,1229.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-(3-hidroxipropil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂CH₂CH₂OH, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 26)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 (quin, *J*=6,65 Hz, 2 H) 2,10 (s, 3 H) 3,15 (q, *J*=6,50 Hz, 2 H) 4,40 (t, *J*=5,13 Hz, 1 H) 6,33 (bs, 1 H) 6,94 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,18 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,35 (dd, *J*=8,18, 2,20 Hz, 1 H) 7,77 (t, *J*=5,55 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,85 (bs, 1 H).
 HRMS (ESI) calcd para C₁₉H₂₀ClN₅O₂ + H⁺ 386,1379, encontrada 386,1381.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-(2-metoxietil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂CH₂OCH₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 27)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,94 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J*=8,18, 2,20 Hz, 1 H) 7,69 (t, *J*=5,49 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,87 (bs, 1 H).
 HRMS (ESI) calcd para C₁₉H₂₀ClN₅O₂ + H⁺ 386,1379, encontrada 386,1385.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-(2-fluoroetil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂CH₂F, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 28)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 3,44 (q, *J*=5,25 Hz, 2 H) 4,43 (dt, *J*=47,48, 5,25 Hz, 2 H) 6,33 (bs, 1 H) 6,94 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 8,03 (t, *J*=5,55 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,90 (bs, 1 H).
 HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₁₇ClFN₅O + H⁺ 374,1179, encontrada 374,1185.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N,N*-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida
 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = N(CH₃)₂, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 29)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,84 (s, 6 H) 6,36 (s, 1 H) 6,99 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,84 (bs, 1 H).
 HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₁₈ClN₅O + H⁺ 356,1273, encontrada 356,1277.

N-(2-Aminoetil)-5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂CH₂NH₂, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 30)

Que se obtuvo a partir de [3-([5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-il]carbonil)amino]etil]carbamato de tert-butilo después del tratamiento con TFA en DCM.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,90 (sxt, 4 H) 3,18 (q, *J*=6,35 Hz, 2 H) 7,09 (bs, 2 H) 7,07 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,38 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,71 (bs, 3 H) 8,15 (t, *J*=5,55 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=5,86 Hz, 1 H) 12,23 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₁₉ClN₆O + H⁺ 371,1382, encontrada 371,1381.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂CH₂NHCH₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 31)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,54 (t, *J*=6,47 Hz, 2 H) 3,18 (q, *J*=6,35 Hz, 2 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,94 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,18 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,36 (dd, *J*=8,18, 2,20 Hz, 1 H) 7,66 (t, *J*=5,74 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,86 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para C₁₉H₂₁ClN₆O + H⁺ 385,1538, encontrada 385,1541.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-*N*-bencil-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂Ph, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 32)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,09 (s, 3 H) 4,32 (d, *J*=6,10 Hz, 2 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,94 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,17 - 7,32 (m, 7 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 7,40 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 8,38 (t, *J*=6,04 Hz, 1 H) 11,89 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{19}H_{20}ClN_5O + H^+$ 370,1429, encontrada 370,1431.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-(2-metilpropil)-1-*H*-pirrol-3-carboxamida
[*(I)*, R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂CH(CH₃)₂, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 33)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,81 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H) 1,71 (spt, *J*=6,80 Hz, 1 H) 2,11 (s, 3 H) 2,92 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H) 6,33 (bs, 2 H) 6,95 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=2,50 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J*=8,30, 2,30 Hz, 1 H) 7,72 (t, *J*=5,92 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,84 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{18}H_{18}ClN_5O + H^+$ 356,1273, encontrada 356,1276.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-(2,2-dimetilpropil)-1-*H*-pirrol-3-carboxamida
[*(I)*, R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂C(CH₃)₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 34)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78 (s, 9 H) 2,11 (s, 3 H) 2,94 (d, *J*=6,35 Hz, 2 H) 6,33 (s, 2 H) 6,96 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 3 H) 8,19 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 11,86 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{19}H_{20}ClN_5O + H^+$ 370,1429, encontrada 370,1433.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-1-*H*-pirrol-3-carboxamida
[*(I)*, R1 = CH₂CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 35)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 2,44 (q, *J*=7,61 Hz, 2 H) 2,61 (d, *J*=4,64 Hz, 3 H) 6,49 (bs, 2 H) 6,94 - 6,96 (m, 1 H) 7,24 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,30 - 7,33 (m, 1 H) 7,34 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 11,94 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{18}H_{18}ClN_5O + H^+$ 356,1273, encontrada 356,1281.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N*-etil-1-*H*-pirrol-3-carboxamida
[*(I)*, R1 = CH₂CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂CH₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 36)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 1,01 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 2,44 (q, *J*=7,65 Hz, 2 H) 3,03 - 3,16 (m, 2 H) 6,32 (bs, 2 H) 6,93 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=12,08 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,39 (dd, *J*=8,31, 2,30 Hz, 1 H) 7,75 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,87 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{19}H_{20}ClN_5O + H^+$ 370,1429, encontrada 370,1434.

5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N*-(2-hidroxietil)-1-*H*-pirrol-3-carboxamida
[*(I)*, R1 = CH₂CH₃, R2 = Cl, R3 = NHCH₂CH₂OH, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 37)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 2,44 (q, *J*=7,61 Hz, 2 H) 3,11 - 3,18 (m, 2 H) 3,36 - 3,41 (m, 2 H) 4,60 (bs, 1 H) 6,35 (bs, 2 H) 6,93 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=12,08 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J*=8,30, 2,30 Hz, 1 H) 7,67 (t, *J*=5,55 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 11,90 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{19}H_{20}ClN_5O_2 + H^+$ 386,1379, encontrada 386,1380.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N,N*-dimetil-1-*H*-pirrol-3-carboxamida
[*(I)*, R1 = CH₂CH₃, R2 = Cl, R3 = N(CH₃)₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 38)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 2,86 (bs, 6 H) 6,36 (s, 2 H) 6,98 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 11,85 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{21}H_{24}ClN_5O + H^+$ 398,1742, encontrada 398,1740.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-1-*H*-pirrol-3-carboxamida
[*(I)*, R1 = Cl, R2 = CF₃, R3 = NHCH₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 39)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,63 (d, *J*=4,64 Hz, 3 H) 6,35 (bs, 2 H) 6,90 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 3 H) 7,90 - 7,94 (m, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,07 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O + H^+$ 396,0834, encontrada 396,0828.

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-*N*-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-*H*-pirrol-3-carboxamida
[*(I)*, R1 = CH₃, R2 = CF₃, R3 = NHCH₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 50)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,20 (s, 3H), 2,62 (d, *J*=4,64 Hz, 3H), 6,32 (bs, 2H), 6,92 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J*=4,64 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H), 11,92 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $C_{18}H_{16}F_3N_5O + H^+$ 376,1380, encontrada 376,1380.

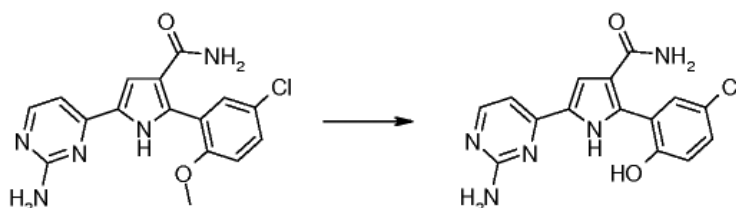
5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CH₂CH₃, R2 = CF₃, R3 = NHCH₃, R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 51)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (t, *J* = 7,57 Hz, 3H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 2,61 (d, *J* = 4,52 Hz, 3H), 6,32 (bs, 2H), 6,91 (d, *J* = 5,25 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 2,32 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H), 7,84 (q, *J* = 4,27 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,25 Hz, 1 H), 11,94 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₉H₁₈F₃N₅O + H⁺ 390,1536, encontrada 390,1535.

Ejemplo 3

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = OH, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 40)

Conv. 1



A una solución bien agitada de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (50 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,5 mL) se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 M en DCM, 3 mL, 3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se recolectaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 2) para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 22 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,41 (s, 2 H) 6,95 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 6,99 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J*=8,67, 2,69 Hz, 1 H) 7,33 (bs, 2 H) 7,42 (d, *J*=2,69 Hz, 1 H) 7,77 (bs, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 10,90 (bs, 1 H) 11,71 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₅H₁₂ClN₅O₂ + H⁺ 330,0753, encontrada 330,0758.

Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

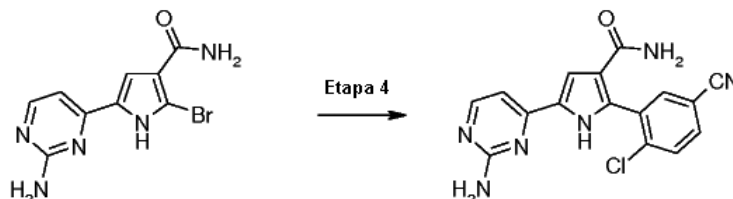
5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = OH, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 41)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,33 (s, 2 H) 6,70 (bs, 1 H) 6,77 - 6,85 (m, 2 H) 6,93 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,08 (bs, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 8,19 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 9,72 (s, 1 H) 11,83 (bs, 1 H).
HRMS (ESI) calcd para C₁₅H₁₂ClN₅O₂ + H⁺ 330,0753, encontrada 330,0751.

Ejemplo 4

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-cianofenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = CN, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 7)

Esquema B, etapa 4



Se calentaron a 80 °C 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-bromo-1*H*-pirrol-3-carboxamida (preparado de conformidad con WO2007/110344, 0,1 g, 0,35 mmol), ácido 2-cloro-5-cianofenilborónico (127 mg, 0,7 mmol), Na₂CO₃ (111 mg, 1,05 mmol), y PdCl₂(dppf) (28 mg, 0,035 mmol) en DME (2,5 mL) y agua durante 12 h, bajo argón. Después de enfriarlo a

temperatura ambiente, el precipitado se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 1) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 13 %).

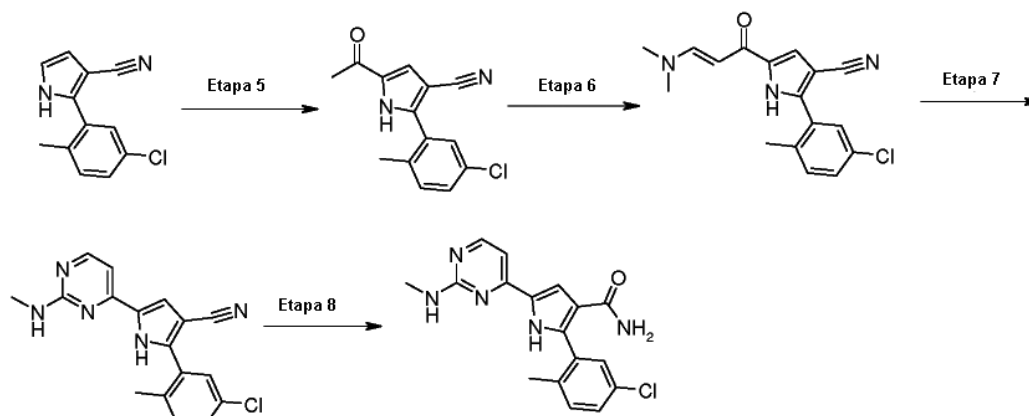
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,42 (bs, 2 H) 6,79 (bs, 1 H) 6,90 (d, $J=5,25$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=2,56$ Hz, 1 H) 7,44 (bs, 1 H) 7,73 (d, $J=8,42$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=8,42$, 2,07 Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=2,07$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J=5,37$ Hz, 1 H) 12,07 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O} + \text{H}^+$ 339,0756, encontrada 339,0761.

Ejemplo 5

- 10 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-[2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[I], $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{Cl}$, $\text{R}_3 = \text{NH}_2$, $\text{R}_4 = \text{NHCH}_3$, $\text{R}_{12} = \text{H}$] (compd. 42)

Esquema C, etapas 5, 6, 7, 8



Etapa 5: 5-Acetil-2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

A una mezcla de 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (900 mg, 4,14 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió cloruro de acetilo (0,468 mL, 6,57 mmol) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió tricloruro de aluminio anhidro (1,31 g, 9,9 mmol) en pequeñas porciones durante un período de 10 min, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de la adición completa, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después, la mezcla se vertió lentamente en una solución de HCl 1 M enfriada con hielo (9 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con DCM (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se cromatografió sobre gel de sílice (10 a 20 % EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 86 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 7,38 - 7,42 (m, 1 H) 7,43 (d, $J=2,32$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 12,89 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O} + \text{H}^+$ 259,0633, encontrada 259,0638.

Etapa 6: 2-(5-Cloro-2-metil-fenil)-5-(*E*)-3-dimetilamino-acriloil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

A una suspensión de 5-acetil-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (990 mg, 3,83 mmol) en DMF (5 mL) se añadió diisopropil acetal *N,N*-dimetilformamida (2,4 mL, 11,5 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a 90 °C. La mezcla se evaporó a vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificarse adicionalmente.

Etapa 7: 2-(5-Cloro-2-metil-fenil)-5-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1*H*-pirrole-3-carbonitrilo

A una suspensión de 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-5-(*E*)-3-dimetilamino-acriloil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (618 mg, 1,91 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió hidrocloreto de metilguanidina (230 mg, 2,1 mmol) y K_2CO_3 (318 mg, 2,29 Mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche bajo una agitación eficaz. La mezcla resultante se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (10 a 30 % EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 48 %, 2 etapas).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,88 (d, $J=4,52$ Hz, 3 H) 6,83 - 6,95 (m, 1 H) 6,95 - 7,03 (m, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 3 H) 8,27 (d, $J=4,64$ Hz, 1 H) 12,53 (bs, 1 H).

HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5 + \text{H}^+$ 324,1011, encontrada 324,1013.

Etapa 8: 2-(5-Cloro-2-metil-fenil)-5-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

A una solución de 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-metilamino-pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (74 mg, 0,23 mmol) en TFA (1,0 mL) se añadieron secuencialmente agua (0,15 mL) y ácido sulfúrico al 98 % (0,30 mL) bajo agitación eficaz. La mezcla se dejó agitar durante 8 h a 70 °C y después se diluyó por adición gota a gota de agua (3 mL).

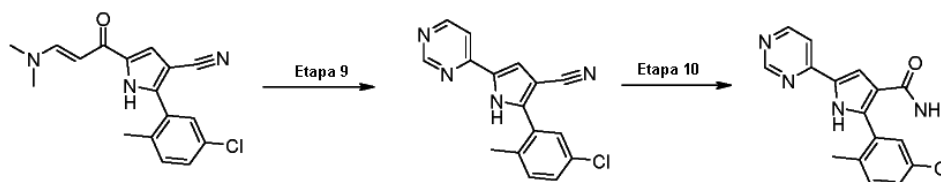
- 5 La mezcla de reacción se hizo básica (pH 10-12) al añadir amoníaco acuoso al 30 % (1 mL) bajo agitación. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y finalmente se secó en una estufa de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (66 mg, 88 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,88 (d, *J*=4,15 Hz, 3 H) 6,67 - 6,83 (m, 1 H) 6,88 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 7,19 (bs, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,34 - 7,38 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 11,87 (bs, 1 H).
10 HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, found 342,1118.

Ejemplo 6

5-(Pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
15 [(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NH₂, R4 = H, R12 = H] (compd. 43)

Esquema D, etapas 9 y 10



20

Etapa 9: 5-(Pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

A una suspensión de 2-(5-cloro-2-metil-fenil)-5-((*E*)-3-dimetilamino-acrilóil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (313 mg, 1,0 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió acetato de formamida (208 mg, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 5 h bajo agitación eficaz. La mezcla resultante se diluyó por adición gota a gota de agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, agua y luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material bruto se cromatografió sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 90/10) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 30 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,90 (dd, *J*=5,43, 1,28 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 12,98 (bs, 1 H).
30 HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₁ClN₄ + H⁺ 295,0745, encontrada 295,0750.

Etapa 10: 5-(Pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

A una solución de 5-(pirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (85 mg, 0,28 mmol) en TFA (1,0 mL) se añadieron secuencialmente agua (0,15 mL) y ácido sulfúrico al 98 % (0,30 mL) bajo agitación eficaz. La mezcla se dejó agitar durante 5 h a 70 °C y luego se diluyó por adición gota a gota de agua (1 mL). La mezcla de reacción se hizo básica (pH 10-12) mediante la adición de amoníaco acuoso al 30 % (3 mL) bajo agitación. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y finalmente se secó en una estufa de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,13 (s, 3 H) 6,81 (bs, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 3 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 7,57 (d, *J*=2,69 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=5,43, 1,40 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=5,49 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=1,10 Hz, 1 H) 12,22 (bs, 1 H).
40 HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₃ClN₄O + H⁺ 313,0851, encontrada 313,0853.

Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

45

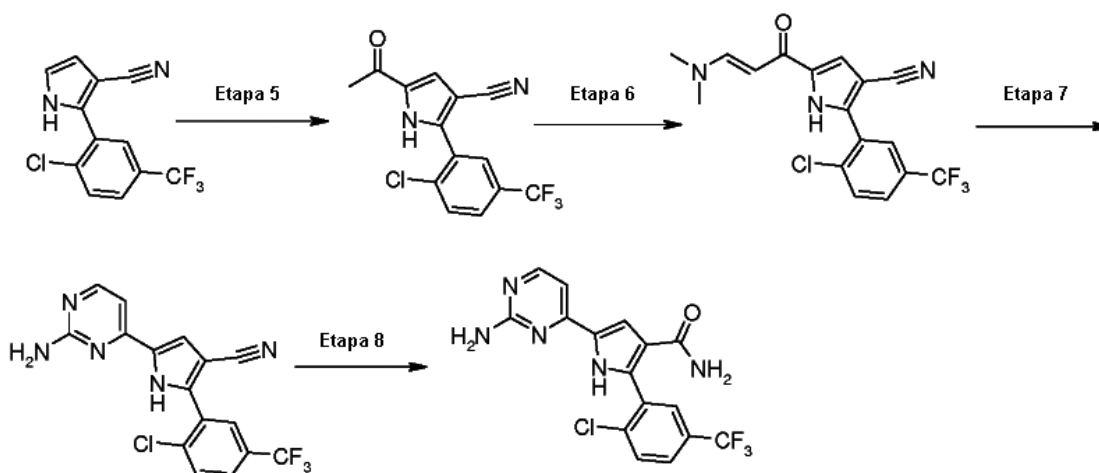
2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = NH₂, R4 = CH₃, R12 = H] (compd. 44)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 6,80 (bs, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 7,33 (bs, 1 H) 7,34 - 7,38 (m, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 2H) 8,59 (d, *J* = 5,34 Hz, 1 H) 12,13 (bs, 1 H).
50 HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₁₅ClN₄O + H⁺ 327,1007, encontrada 327,1011.

Ejemplo 7

55 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida
[(I), R1 = Cl, R2 = CF₃, R3 = R4 = NH₂, R12 = H] (compd. 1)

Esquema C, etapas 5, 6, 7, 8



Etapas 5: 5-Acetil-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo

- 5 A una mezcla de 2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (450 mg, 1,66 mmol) en tolueno (3 mL) se le añadió cloruro de acetilo (0,176 ml, 2,49 mmol) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, y zinc (217 mg, 3,32 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 3 h a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se
- 10 cromatografió sobre gel de sílice (0 a 10 % EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (386 mg, 74 %).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 7,66 (s, 1 H) 7,81 - 7,96 (m, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 13,15 (bs, 1 H).

Etapas 6: 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(E)-3-dimetilamino-acrililo-1H-pirrol-3-carbonitrilo

- 15 A una mezcla de 5-acetil-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (280 mg, 0,89 mmol) en tolueno (3 mL) se le añadió diisopropil acetal N,N-dimetilformamida (0,74 mL, 3,56 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 2 h a 80 °C. Después de enfriarla a temperatura ambiente, el sólido se recogió por succión, se lavó con tolueno y se secó al aire para producir el compuesto del título en forma de sólido blanco (170 mg, 52 %).
- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,91 (bs, 3 H) 3,14 (bs, 3 H) 5,74 (d, *J*=12,45 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,69 (d, *J*=12,45 Hz, 1 H) 7,81 - 7,99 (m, 3 H) 12,74 (bs, 1 H).

Etapas 7: 5-(2-Amino-pirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo

- 25 A una mezcla de 2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(E)-3-dimetilaminoacrililo-1H-pirrol-3-carbonitrilo (167 mg, 0,46 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió carbonato de guanidina (388 mg, 2,15 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h bajo agitación eficaz. La mezcla resultante se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (20 a 50 % EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 86 %).
- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,49 (bs, 2 H) 7,02 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,85 - 8,03 (m, 3 H) 8,28 (d, *J*=5,13 Hz, 1 H) 12,81 (bs, 1 H).

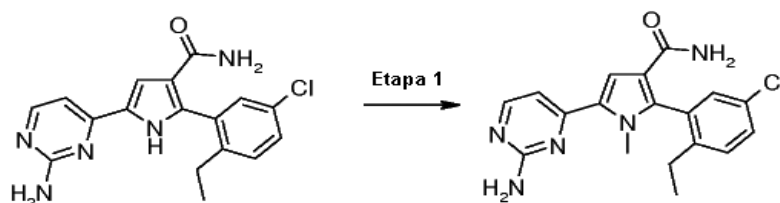
Etapas 8: 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

- 35 Se añadió una solución de TFA (2,0 mL), agua (0,480 mL) y ácido sulfúrico al 98 % (0,240 mL) a 5-(2-amino-pirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (137 mg, 0,415 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 8 h a 70 °C y después se diluyó por adición gota a gota de agua (6 mL). La mezcla de reacción se hizo básica (pH 10-12) al adicionar amoniacaco acuoso al 30 % bajo agitación. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y finalmente se secó en una estufa de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (133 mg, 92 %).
- 40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,36 (bs, 2 H) 6,77 (bs, 1 H) 6,90 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=2,56 Hz, 1 H) 7,42 (bs, 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 3 H) 8,22 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H) 12,07 (bs, 1 H).
 HRMS (ESI) calcd para C₁₆H₁₁ClF₃N₅O + H⁺ 382,0677, encontrada 382,0675.

Ejemplo 8

- 45 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida [(I), R1 = CH₂CH₃, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = CH₃] (compd. 45)

Conv. 2



A una solución de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (101 mg, 0,295 mmol) en DMF (1 mL), se añadieron Cs₂CO₃ (101 mg, 0,31 mmol) y Mel (28 µl, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se eliminó el disolvente. Se añadieron al residuo EtOAc y agua, se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se lavaron las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH/NH₃ en MeOH 95/5/0,5) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, rendimiento 34 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (t, *J*=7,57 Hz, 3 H) 2,18 - 2,45 (m, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 6,58 (s, 2 H) 6,71 (bs, 1 H) 6,82 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 7,03 (bs, 1 H) 7,21 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H).

Se empleó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

[(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = CH₃] (compd. 46)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,00 (s, 3 H) 3,61 (s, 3 H) 6,54 (s, 2 H) 6,71 (bs, 1 H) 6,81 (d, *J*=5,36 Hz, 1 H) 7,04 (bs, 1 H) 7,23 (d, *J*=2,19 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,40 (dd, *J*=8,17, 2,19 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,36 Hz, 1 H).

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-etil-1H-pirrol-3-carboxamida

[(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = CH₂CH₃] (compd. 47)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 4,00 (dq, *J*=13,66, 6,96 Hz, 1 H) 4,43 (dq, *J*=13,55, 6,92 Hz, 1 H) 6,52 (s, 2 H) 6,70 (bs, 1 H) 6,81 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 7,03 (bs, 1 H) 7,25 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,18 Hz, 1 H) 7,36 (s, 2 H) 7,41 (dd, *J*=8,18, 2,20 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H).

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

[(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = CH₂CF₃] (compd. 48)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,02 (s, 3 H) 5,46 (bs, 2 H) 6,67 (s, 2 H) 6,84 (d, *J*=5,24 Hz, 1 H) 6,90 (bs, 1 H) 7,24 (bs, 1 H) 7,25 (d, *J*=2,07 Hz, 1 H) 7,34 - 7,38 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 8,26 (d, *J*=5,24 Hz, 1 H).

5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-3-carboxamida

[(I), R1 = CH₃, R2 = Cl, R3 = R4 = NH₂, R12 = CH₂CH₂OH] (compd. 49)

Que se obtuvo a partir de 5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-ilo)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida después del tratamiento con HCl conc. en EtOH.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,00 (s, 3 H) 3,98 (dt, *J*=12,97, 7,00 Hz, 1 H) 4,08 (q, *J*=5,17 Hz, 2 H) 4,46 (ddd, *J*=12,97, 7,11, 5,92 Hz, 1 H) 4,67 (t, *J*=5,80 Hz, 1 H) 6,54 (s, 2 H) 6,70 (bs, 1 H) 6,82 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H) 7,01 (bs, 1 H) 7,26 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,39 (dd, *J*=8,30, 2,32 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,25 Hz, 1 H).

Farmacología

Ensayo bioquímico para inhibidores de la actividad de las quinasas JAK

Principio General - Los sustratos peptídicos de JAK2, JAK1 o JAK3 específicos se transfosforilan por quinasas JAK en presencia de ATP marcado con ³³P-γ-ATP. Al final de la reacción de fosforilación, el ATP sin reaccionar, frío y radiactivo, se captura por un exceso de la resina de intercambio iónico dowex que eventualmente se deposita por gravedad en el fondo de la placa de reacción. El sobrenadante se retira subsiguientemente y se transfiere a una placa de recuento que se evalúa después mediante conteo β.

Preparación de la resina Dowex - se pesan 500 g de resina húmeda (SIGMA, resina preparada a la medida DOWEX 1x8 200-400 mesh, 2,5 Kg) y se diluye 2 a 1 en formiato de sodio 150 mM, pH 3,00. La resina se deja reposar durante la noche y después el sobrenadante se desecha. Después de tres lavados como se describió anteriormente durante un par de días, la resina se deja sedimentar y se añaden dos volúmenes (con respecto al volumen de resina) de solución amortiguadora de formiato de sodio 150 mM.

Solución amortiguadora de las quinasas (KB) - La solución amortiguadora de las quinasas estaba compuesta de HEPES 50 mM pH 7,5 que contenía MgCl₂ 10 mM, DTT 2,5 mM, Na₃VO₄ y 0,2 mg/mL de BSA.

Condiciones del ensayo específico de JAK2

5 *Los ensayos enzimáticos* se realizaron con el dominio quinasa de JAK2 disponible comercialmente (Invitrogen, Eugene, OR) que mostró una cinética lineal sin prefosforilación.

10 *Condiciones del ensayo* - El ensayo con la quinasa JAK2 se realizó con una concentración final de enzima de 1 nM, en presencia de ATP 60 μM, ³³P-γ-ATP 3 nM y 64 μM de sustrato BioDBn*306 (secuencia de aminoácidos: LPLDKDYYWREPGQ - sec. con núm. de ident.: 1). El sustrato peptídico se adquirió de la American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

Condiciones del ensayo específico de JAK1

15 *Los ensayos enzimáticos* se realizaron con el dominio quinasa de JAK1 (residuos 861-1152 de la secuencia completa de 1154 aminoácidos de longitud completa, número de acceso P23458 de la base de datos UniProtKB/Swiss-Prot).

20 El dominio quinasa de JAK1 se preactivó con ATP durante 1 h a 28 °C con el fin de obtener una cinética lineal.

Condiciones del ensayo - El ensayo con la quinasa JAK1 se realizó con una concentración de enzima preactivada final de 2,5 nM, en presencia de ATP 100 μM, ³³P-γ-ATP 2 nM y 154 μM de sustrato BioDBn*333 (Secuencia de aminoácidos:

25 KKHTDDGYMPMSPGVA - sec. con núm. de ident.: 2). El sustrato peptídico se adquirió de la American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

Condiciones del ensayo específico de JAK3

30 *Los ensayos enzimáticos* se realizaron con el dominio quinasa de JAK3 (residuos 781-1124 de la secuencia de 1124 aminoácidos de longitud completa, número de acceso P52333 de la base de datos UniProtKB/Swiss-Prot) que mostraba una cinética lineal sin prefosforilación.

35 *Condiciones de ensayo* - El ensayo con la quinasa JAK3 se realizó con una concentración final de enzima de 1 nM, en presencia de ATP 22 μM \ mu M, ³³P-γ-ATP 1 nM y 40 μM de sustrato BioDBn*306 (secuencia de aminoácidos: LPLDKDYYVREPGQ - sec. con núm. de ident.: 1). El sustrato peptídico se adquirió de la American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

40 *Dilución del Compuesto* - Para la determinación de la IC₅₀, los compuestos del ensayo se reciben como una solución 1 mM en DMSO al 100 %, se distribuyen en placas de 96 pocillos: los compuestos se colocan entonces en la primera columna de una placa de microvaloración (A1 a G1), 100 μL/pocillo. Se usa una estación automatizada para las diluciones en serie (Biomek FX, Beckman) para producir diluciones 1:3 en DMSO al 100 %, de la línea A1 a la A10, y para todos los compuestos de la columna. Además, se preparan 4-5 copias de placas secundarias al traspasar 5 μL de este primer conjunto de placas de dilución con DMSO al 100 % en placas de 384 pocillos profundos: una de estas placas con las diluciones en serie de los compuestos de ensayo se descongelará el día de los experimentos, se reconstituirá a una concentración de 3X con agua y se usará en los ensayos de determinación de IC₅₀. En un experimento estándar, la concentración más alta (3X) de todos los compuestos es 30 μM, mientras que la más baja es 1,5 nM. Cada placa de 384 pocillos contendrá al menos una curva del inhibidor estándar estaurosporina y pozos de referencia (actividad enzimática total frente a ninguna actividad enzimática) para la evaluación de Z 'y de la señal de fondo.

55 *Esquema del Ensayo* - placas de 384 pocillos, de fondo V (placas de ensayo) se preparan con 5 μL de la dilución del compuesto (3X) y después se colocan en una estación robotizada PlateTrak 12 (Perkin Elmer; el robot tiene una cabeza de pipeteado de 384 puntas para empezar el ensayo más una cabeza de 96 puntas para la distribución de la resina), junto con un depósito para la mezcla de Enzimas (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X). Al comienzo del procedimiento, el robot aspira 5 μL de la mezcla de ATP, hace una interrupción con aire dentro de las puntas (3 μl) y aspira 5 μL de mezcla de JAK2. La siguiente dispensación en las placas más 3 ciclos de mezcla, hecha por el propio robot, inicia la reacción de la quinasa. En este punto, se restauran las concentraciones correctas para todos los reactivos. El robot incuba las placas durante 60 minutos a temperatura ambiente y luego detiene la reacción al pipetear 60 μL de suspensión de resina dowex en la mezcla de reacción. Con el fin de evitar la obstrucción de la punta, se usan puntas de diámetro ancho para dispensar la suspensión de resina. Se realizan tres ciclos de mezclado inmediatamente después de la adición de la resina. Se realiza otro ciclo de mezclado después de que todas las placas se detienen, esta vez mediante el uso de puntas normales: las placas se dejan reposar durante

65 aproximadamente una hora para permitir la sedimentación de la resina. En este punto, 27 μL del sobrenadante son

transferidos a placas 384-Optiplates (Perkin-Elmer), con 50 µL de Microscint 40 (Perkin-Elmer); después de 5 min de agitación orbital las placas se leen en un contador de radioactividad Perkin-Elmer Top Count.

Ajuste de Datos - Los datos se analizan mediante una versión internamente personalizada del paquete SW «Assay Explorer» que proporciona el ajuste sigmoïdal de las curvas de diez diluciones para la determinación de la IC₅₀ en los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de aciertos.

Proliferación celular

Líneas celulares: se cultivaron la línea celular de leucemia megacarioblástica humana dependiente de JAK2, SET-2 (DSMZ, Braunschweig, ALEMANIA), y la línea de células K562 de leucemia mielógena crónica humana independiente de JAK2 (ECACC, Wiltshire, UK) en medio RPMI-1640-Glutamax (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, EE.UU.), complementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 % a 37 °C y CO₂ al 5 %.

Ensayo de proliferación celular: Se sembraron aproximadamente 5x10³ células en los pocillos de placas de microtitulación de 384 pocillos en 50 µL de medio de crecimiento con diferentes concentraciones de inhibidores. Las células se incubaron a 37 °C y 5 % de CO₂ durante 72 horas, después las placas se procesaron mediante el uso del ensayo CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, EE.UU.) de conformidad con las instrucciones del fabricante. Brevemente se añaden 25 µL/pocillo de solución reactivo a cada pocillo y después de 5 minutos de agitar las microplacas se leen mediante luminómetro Envision (PerkinElmer, Waltham, MA, EE.UU.).

Ajuste de Datos - Los datos se analizan mediante el software Symix Assay Explorer (Symix Technologies Inc.) que proporciona un algoritmo sigmoïdal de ajuste de las curvas de dilución de 8 puntos para la determinación de la IC₅₀.

Modelo in vivo

La línea celular de leucemia megacarioblástica aguda SET-2 (10⁷ células) se inoculó s.c. en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) de 5 a 6 semanas de edad (Charles River) previamente expuestos a irradiación gamma (200 Rads de irradiación gamma de cuerpo entero). Los ratones con un tumor palpable (100-200 mm³) se trataron con vehículo (Methocel al 0,5 %) o compuestos de fórmula (I) durante 10 días. Las dimensiones del tumor se midieron regularmente mediante el uso de calibradores Vernier y se calculó la inhibición del crecimiento tumoral (TGI).

Sorprendentemente en ensayos bioquímicos, los compuestos de fórmula (I) probados como se describen anteriormente demuestran una actividad inhibidora de JAK2 notablemente potente, típicamente inferior a 0,020 µM.

Ver, a modo de ejemplo, la siguiente Tabla A en donde se informan datos experimentales (IC₅₀) de compuestos representativos de la invención de fórmula (I) en comparación con el compuesto de referencia.

El compuesto de referencia corresponde al compuesto F25 de la solicitud de patente WO2007/110344 que se cita anteriormente.

En los ensayos celulares, los compuestos de la presente invención mostraron mayor actividad en la línea celular SET-2 dependiente de JAK2 en comparación con la línea de células K562 independiente de JAK2.

Además, la mayor selectividad en la línea celular dependiente de JAK2 de los compuestos de la presente invención vs Compuestos de Referencia se indica por la Relación entre K-562 (IC₅₀) y SET-2 (IC₅₀), que es mayor que 9 para los compuestos de la presente invención vs 4,65 para el Compuesto de Referencia (ver la última columna de la Tabla A a continuación).

Tabla A

Compd.	JAK2 IC ₅₀ µM	SET-2 IC ₅₀ µM	K-562 IC ₅₀ µM	Relación K-562 (IC ₅₀) / SET-2 (IC ₅₀)
Ref. compd. (F25)	0,020	0,43	2,00	4,65
Compd. 1	0,008	0,57	7,50	13
Compd. 2	0,012	0,70	6,86	9,8
Compd. 5	0,003	0,21	5,32	25
Compd. 16	0,002	0,39	3,68	9,43
Compd. 35	0,009	0,49	>10	>20
Compd. 36	0,013	0,61	>10	>16
Compd. 39	-	0,63	>10	>16
Compd. 42	-	1,01	>10	>10
Compd. 51	0,002	0,31	>10	>20

Hasta ahora, los nuevos compuestos de la invención tienen inesperadamente una potente y selectiva actividad inhibidora de JAK2 significativamente más alta que la de los compuestos de la técnica anterior estructuralmente más cercanos y por lo tanto son particularmente ventajosos, en terapia, contra el cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones virales, trastornos inmunitarios, trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares.

LISTA DE SECUENCIAS

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

<120> Pirimidil pirroles sustituidos activos como inhibidores de quinasas

<130> NMS 084

<150> EP11162960

<151> 2011-04-19

<160> 2

<170> PatentIn versión 3,3

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sustrato peptídico

<400> 1

Leu	Pro	Leu	Asp	Lys	Asp	Tyr	Tyr	Val	Val	Arg	Glu	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sustrato peptídico

<400> 2

Lys	Lys	His	Thr	Asp	Asp	Gly	Tyr	Met	Pro	Met	Ser	Pro	Gly	Val	Ala
1				5					10					15	

REIVINDICACIONES

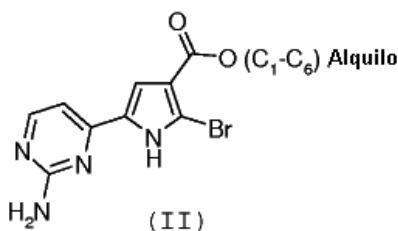
1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se selecciona del grupo que

consiste en:

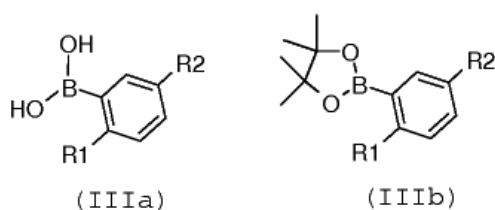
5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2,5-diclorofenil)-1 *H*-pirrole-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(2-cloro-5-etilfenil)-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1 *H*-pirrole-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(hidroximetil)fenil]-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[5-cloro-2-(propan-2-il)fenil]-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-1 *H*-pirrole-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N*-etil-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-aminopirimidin-4-il)-(5-cloro-2-etilfenil)-*N*-(2-h droxietyl)-1 *H*-pirrol-3-carboxamida,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N,N*-dimethyl-1 *H*-pyrrole-3-carboxamide,
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-1 *H*-pirrol-3-carboxamida, y
 5-(2-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-1 *H*-pirrol-3-carboxamida.

2. Un procedimiento para preparar un compuesto como se define en la reivindicación 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables, que se caracteriza porque el procedimiento comprende las siguientes etapas:

Etapla 1: reacción de acoplamiento catalizada por metal de un derivado halo de fórmula (II)

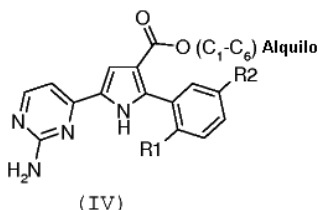


con un ácido aril borónico sustituido de fórmula (IIIa) o un éster aril borónico de fórmula (IIIb):



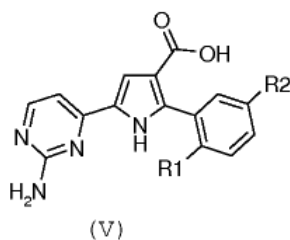
en donde R1 y R2 son como se definen en los compuestos de la reivindicación 1;

Etapla 2: hidrólisis del éster carboxílico resultante de fórmula (IV)



en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, mediante hidrólisis básica;

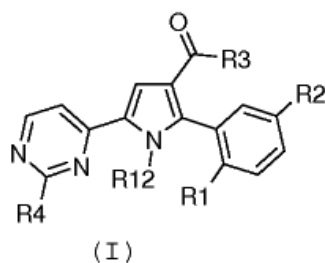
Etapa 3: amidación del ácido carboxílico resultante de fórmula (V)



5 en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, por reacción con un derivado de fórmula (VI)

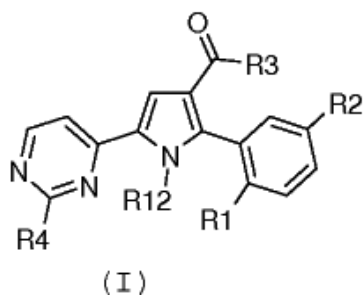


10 en donde R8 y R9 son como se definen en los compuestos de la reivindicación 1, para dar un compuesto de fórmula (I)



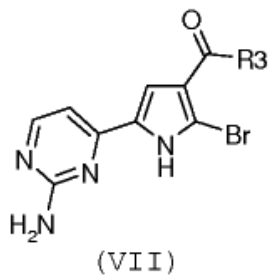
15 en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, R3 es como se define en los compuestos de la reivindicación 1, R4 es NH₂ y R12 es hidrógeno;
o

20 Etapa 3a: amidación directa del éster carboxílico de fórmula (IV) como se define anteriormente mediante reacción con un derivado de fórmula (VI) como se define anteriormente para dar un compuesto de fórmula (I)



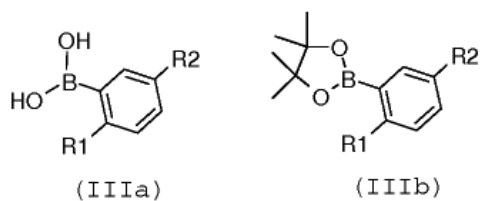
25 en donde R1, R2 y R3 son como se definen anteriormente, R4 es NH₂ y R12 es hidrógeno;
alternativamente,

Etapa 4: reacción de acoplamiento catalizada por metales de un derivado halo de fórmula (VII)

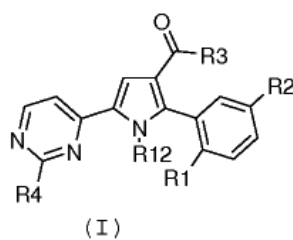


en donde R3 es como se define anteriormente, con un ácido aril borónico sustituido de fórmula (IIIa) o un éster arilborónico de fórmula (IIIb)

5



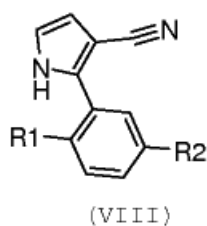
en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I)



10

en donde R1, R2 y R3 son como se definen anteriormente, R4 es NH₂ y R12 es hidrógeno; alternativamente

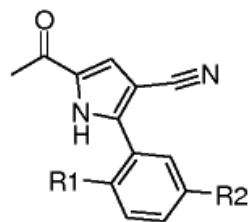
15 Etapa 5: hacer reaccionar un pirrol de la fórmula (VIII)



20 en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, con cloruro de acetilo en presencia de un ácido de Lewis o en presencia de metal de cinc;

Etapa 6: hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (IX)

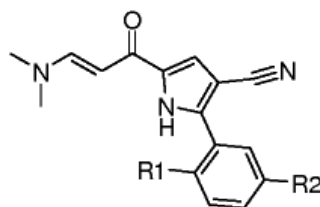
25



(IX)

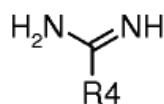
en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, con un dialquil acetal de N,N-dimetilformamida;

- 5 Etapa 7: hacer reaccionar la enaminona resultante de la fórmula (X)



(X)

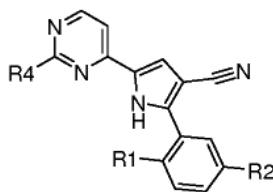
- 10 en donde R1 y R2 son como se definen anteriormente, con una guanidina de fórmula (XI) o una sal de esta



(XI)

- 15 en donde R4 es NR10R11, y R10 y R11 son como se definen en los compuestos de la reivindicación 1;

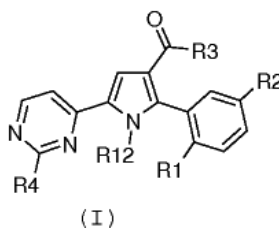
Etapa 8: hidrolizar en condiciones ácidas el grupo ciano del compuesto resultante de la fórmula (XII)



(XII)

- 20

en donde R4 es NR10R11, en donde R10 y R11 son como se define en los compuestos de la reivindicación 1, y R1 y R2 son como se definen anteriormente, con el fin de obtener el compuesto de la fórmula (I)



en donde R1 y R2 son como se definieron anteriormente, R3 es NH₂, R4 es NR₁₀R₁₁, en donde R₁₀ y R₁₁ son como se definen anteriormente, y R₁₂ es hidrógeno;

5 convertir opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto diferente de fórmula (I), y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable de este o convertir una sal en el compuesto libre (I).

10 3. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de la proteína quinasa JAK1, JAK2, JAK3 que comprende poner en contacto dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

15 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

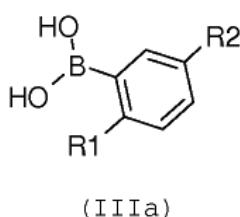
5. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, que comprende, además, uno o más agentes quimioterapéuticos.

20 6. Un producto que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la reivindicación 1, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

25 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la reivindicación 1, para su uso en un método de tratamiento de cáncer.

30 9. Un intermediario de fórmula (IIIa):



en donde

35 R1 es etil y R2 es CF₃,

o

R1 es isopropilo y R2 es cloro.