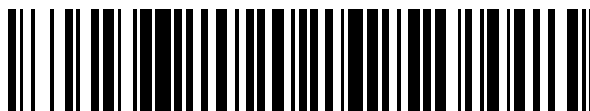


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 004**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2013** **PCT/EP2013/002032**
87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014** **WO2014023385**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2013** **E 13735205 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 2882746**

54 Título: **Derivados de piridopirimidina como inhibidores de proteínas quinasas**

30 Prioridad:

07.08.2012 EP 12005716

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

20.06.2017

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

BURGDORF, LARS;
KUHN, DANIEL;
ROSS, TATJANA y
DEUTSCH, CARL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 618 004 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridopirimidina como inhibidores de proteínas quinasas

Antecedentes de la invención

5 La invención tenía el objeto de encontrar compuestos novedosos que tuvieran propiedades valiosas, en particular aquellas que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasas. Debido a que las proteínas quinasas regulan casi cada proceso celular, incluidos el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular, son dianas atractivas para la intervención terapéutica para diversos estados patológicos. Por ejemplo, el control del ciclo celular y la angiogénesis en los que las proteínas quinasas desempeñan un papel determinante son procesos celulares asociados con numerosas condiciones patológicas tales como, pero no limitadas a, cáncer, enfermedades inflamatorias, angiogénesis anormal y enfermedades relacionadas con ésta, aterosclerosis, degeneración macular, diabetes, obesidad y dolor. Uno de los acontecimientos clave en la vía de señalización después de la activación de los mastocitos es la activación de la tirosina quinasa Syk. Los mastocitos desempeñan un papel crítico en el asma y en los trastornos alérgicos por liberar mediadores proinflamatorios y citoquinas. La agregación, mediada por antígeno de FCERJ, el receptor de elevada afinidad por IgE, da lugar a la activación de los mastocitos. Esto desencadena una serie de acontecimientos de señalización que dan lugar a la liberación de mediadores, incluidos histamina, proteasas, leucotrienos y citoquinas. Estos mediadores causan una mayor permeabilidad vascular, una mayor producción de mucosidad, broncoconstricción, degradación e inflamación de los tejidos, por lo que desempeñan papeles clave en la etiología y síntomas del asma y de los trastornos alérgicos. La quinasa Syk actúa como un iniciador central de toda la señalización subsiguiente, lo cual conduce a una liberación de mediadores. El papel crítico de la quinasa Syk en la vía de señalización fue demostrado por la inhibición completa de la liberación de mediadores mediante una proteína que contiene los dominios SH2 de quinasa Syk que funcionaba como un inhibidor de la quinasa Syk (J. A. Taylor et al, Molec. and Cell Biol, 15: 4149-4157 (1995)).

30 Syk (Spleen-Tyrosine-Kinase, tirosina quinasa del bazo) es una tirosina quinasa no receptora de 72 kDA perteneciente a la subfamilia de las tirosina quinasas intracelulares que comprende ZAP70, Pyk2, Abl, Tie2, KDR y HER, entre otros. Syk es un regulador importante de la señalización de FcR (FcγRI, II, III, FcαRI, FcαR) y de BCR y se expresa mediante linaje hematopoyético, como también en fibroblastos, osteoclastos, hepatocitos, células epiteliales y neuronales. Además del dominio quinasa C-terminal, la SYK presenta dos dominios SH2 y más de 10 sitios de autofosforilación¹.

35 Mediante sus dos dominios SH2, SYK se recluta específicamente en ITAMs (Immunoreceptor Tyrosine-based Activación Motifs presentes en inmunorreceptores tales como FcγRI, IIA, IIIA, FcαR, FcαRI y BCR, expresado por monocitos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos y células B) fosforilados y media específicamente la señalización de inmunorreceptores desencadenada por la activación de esos receptores en los mastocitos, células B, macrófagos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, células NK, células DC, plaquetas y osteoclastos^{1,2}.

Después del entrecruzamiento de BCR, los radicales de tirosina presentes en los motivos ITAM de la cola citosólica del Igα/Igβ son fosforilados por Lyn quinasa de la subfamilia Src, lo que genera sitios de atraque para SYK que se recluta de esta manera en el inmunocomplejo SCR. Luego, SYK se fosforila y se activa por la Lyn quinasa de la subfamilia Src. Después de activación, SYK fosforilará la proteína adaptadora BLNK lo que permite su interacción tanto con BTK como con PLCγ₂ por intermedio de sus respectivos dominios SH2. El BTK, fosforilado y, por lo tanto, activado por SYK, a su vez se fosforilará y activará el PLCγ₂ lo que conduce a la formación de IP₃, movilización de Ca²⁺, activación de PKC y MAPK y consiguiente activación del factor de transcripción NFAT, AP-1 y NFκB, lo que da lugar a la activación y a la expresión del marcador de superficie, liberación de citoquina, supervivencia y proliferación de células B³. En los mastocitos, el FcεRI activado por alérgeno es fosforilado por LYN y FYN y recluta SYK que, a su vez, se fosforila por LYN y además se autofosforila, con lo cual se activa por completo. SYK activado fosforila las dos moléculas adaptadoras NTAL y LAT con lo que se crean más sitios de atraque para las proteínas que contienen SH2 tales como PLCγ₁, vav, y la subunidad reguladora p85 de PI3K, lo que da lugar a la desgranulación de los mastocitos y a la producción de citoquina⁴. El papel crítico de Syk en la transducción de señal de los mastocitos se confirma por la observación reproducible de que el 10-15% de los basófilos (mastocitos circulantes) procedentes de donantes humanos que no pueden desgranularse tienen cantidades reducidas de proteína de Syk^{5,6}. En adición, se requiere SYK para la actividad de la resorción ósea de los osteoclastos. Al estimular los osteoclastos por la αvβ3 integrina, SYK se fosforila, lo más probablemente por c-Src, en un mecanismo dependiente de DAP-12 / FcγRII, lo que conduce a la fosforilación de SPL-76 y Vav3 y subsiguiente reorganización citoesquelética. Los osteoclastos deficientes en SYK son inactivos y muestran una reorganización citoesquelética deficiente. En correlación con esto, los embriones deficientes en SYK muestran una masa esquelética deficiente^{7,8}.

La activación de células B, mediada por BCR, en los nódulos linfáticos, así como también la activación mediada por FcR de las células dendríticas, monocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos en las articulaciones son

componentes esenciales de los mecanismos patofisiológicos celulares que tienen lugar durante la artritis reumatoidea (RA). Por otra parte, la activación de los osteoclastos conduce a la destrucción de huesos y cartílagos que son distintivos de esta patología⁹. Por lo tanto, la señalización de SYK debería desempeñar un papel determinante durante el desarrollo de la artritis, tanto en la periferia como en el sitio de la inflamación¹⁰. De hecho, un inhibidor de Syk oralmente disponible, el R406, desarrollado por Rigel, indujo un mejoramiento significativo de las notas clínicas y redujo de manera significativa las concentraciones de citoquina en el suero, así como también la erosión de los huesos, en un modelo murino de RA^{11,12}. Por otra parte, este inhibidor ha demostrado eficacia (mejora en las notas de ACR) y buena tolerabilidad en los estudios de Fase II de RA en humanos^{13,14,15}. En el SLE, las células B contribuyen esencialmente a la patogénesis por medio de la producción de autoanticuerpos con el resultado de la formación de un inmunocomplejo, estimulación de receptores de Fc y finalmente de una activación excesiva y crónica de la inflamación. En un modelo murino el tratamiento de SLE con un inhibidor de Syk tuvo como resultado una reducción en las cantidades de centros germinales de clase conmutada, zona marginal, recién formada, y de células B foliculares, y, por lo tanto, un efecto mitigante de la enfermedad¹⁸.

Si bien las señales de TCR son transmitidas por la tirosina quinasa intracelular ZAP-70 en los timocitos y células T nativas, varios estudios indican que las células T efectoras diferenciadas, tales como las que intervienen en la patofisiología de la esclerosis múltiple (MS) o en el lupus eritematoso sistémico (SLE), muestran una regulación descendente de la cadena TCRzeta y una regulación ascendente concomitante de la cadena TCR/CD3 y su interacción con FcRγ. Esos estudios muestran que el complejo TCR/CD3/FcRγ en las células efectoras recluta y activa la Syk, en lugar de ZAP-70, tirosina quinasa. Esta conmutación fisiológica en la señalización del TCR ocurre exclusivamente en células efectoras, y no en células T nativas o de memoria^{16,17,18}. Por lo tanto, no es sorprendente que se haya mostrado que los inhibidores de SYK retardan el avance de la enfermedad y mejoran la supervivencia en modelos murinos de SLE^{17,18,19,20,21}.

Los inhibidores de SYK también pueden hallar un uso en asma, alergia, esclerosis múltiple y otras enfermedades tales como la trombocitopenia púrpura y los linfomas de células T o B^{1,10,14,22-35}.

El tratamiento de ratones NZB/W pre-enfermos con un inhibidor de Syk impidió el desarrollo de enfermedades renales, demostrado por una esclerosis glomerular, daño tubular, proteinuria y niveles de BUN reducidos¹⁸.

Referencias

1. Turner, M., Schweighoffer, E., Colucci, F., Di Santo, J.P. & Tybulewicz, V.L. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling. *Immunol Today* 21, 148-154 (2000).
2. Ghosh, D. & Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity* 43, 48-55.
3. Lindvall, J.M., et al. Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* 203, 200-215 (2005).
4. Gilfillan, A.M. & Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 6, 218-230 (2006).
5. Gomez, G., Schwartz, L. & Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mastocytosis. *Clin Immunol* 125, 112-115 (2007).
6. Kepley, C.L., Youssef, L., Andrews, R.P., Wilson, B.S. & Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* 104, 279-284 (1999).
7. Zou, W., et al. Syk, c-Src, the αvβ3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* 176, 877-888 (2007).
8. Reeve, J.L., et al. SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton. *J Immunol* 183, 1804-1812 (2009).
9. Klareskog, L., Catrina, A.I. & Paget, S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 373, 659-672 (2009).
10. Wong, B.R., Grossbard, E.B., Payan, D.G. & Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 13, 743-762 (2004).
11. Braselmann, S., et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 319, 998-1008 (2006).
12. Pine, P.R., et al. Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* 124, 244-257 (2007).

13. Tomillero, A. & Moral, M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 31, 47-57 (2009).
14. Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* 12, 174-185 (2009).
- 5 15. Weinblatt, M.E., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 58, 3309-3318 (2008).
16. Krishnan, S., Warke, V.G., Nambiar, M.P., Tsokos, G.C. & Farber, D.L. The FcR gamma subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells. *J Immunol* 170, 4189-4195 (2003).
- 10 17. Krishnan, S., et al. Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol* 181, 8145-8152 (2008).
18. Bahjat, F.R., et al. An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* 58, 1433-1444 (2008).
19. Smith, J., et al. A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009).
- 15 20. Enyedy, E.J., et al. Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44, 1114-1121 (2001).
21. Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* 43, 32-47.
- 20 22. Smith, J., et al. A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21, 231-236.
23. Sanderson, M.P., Gelling, S.J., Rippmann, J.F. & Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in FcepsilonRI-activated RBL-2H3 basophilic cells. *Cell Immunol* 262, 28-34.
- 25 24. Podolanczuk, A., Lazarus, A.H., Crow, A.R., Grossbard, E. & Bussel, J.B. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 113, 3154-3160 (2009).
25. Bajpai, M., Chopra, P., Dastidar, S.G. & Ray, A. Spleen tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 17, 641-659 (2008).
26. Friedberg, J.W., et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 115, 2578-2585.
- 30 27. Gao, C., et al. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require Fc gammaRIIa and the integrin beta3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* 119, 504-511 (2009).
28. Marjon, K.D., Marnell, L.L., Mold, C. & Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through Fc gamma RI transfer suppression of immune thrombocytopenia. *J Immunol* 182, 1397-1403 (2009).
- 35 29. Chen, L., et al. SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 111, 2230-2237 (2008).
30. Ponzoni, M., et al. Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010).
31. Pechloff, K., et al. The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* 207, 1031-1044 (2009).
- 40 32. Uckun, F.M., Ek, R.O., Jan, S.T., Chen, C.L. & Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic. *Br J Haematol* 149, 508-517 (2010).
33. Wilcox, R.A., et al. Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma cell lines. *Leukemia* 24, 229-232 (2009).
- 45 34. Feldman, A.L., et al. Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* 22, 1139-1143 (2008).

35. Wang, L., et al. Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* 63, 4724-4730 (2003).

Además de los mastocitos, la Syk se expresa en otras células hematopoyéticas que incluyen las células B, en las que se considera que desempeña un papel esencial en la transducción de señales requeridas para la transición de las células B inmaduras en células B recirculantes maduras (M. Turner et al, *Immunology Today*, 21: 148 (2000)). Se ha informado que las células B desempeñan un papel importante en algunas condiciones inflamatorias tales como el lupus (O. T. Chan et al., *Immunological Rev*, 169: 107-121 (1999) y la artritis reumatoidea (A. Gause et al, *Biodrugs*, 15(2): 73-79 (2001)).

También se ha informado que la Syk es un elemento en la cascada de señalización en los fibrilos de beta-amiloide y de priones que conducen a la producción de productos neurotóxicos (C. K. Combs et al, *J. Neurosci*, 19: 928-939 (1999)). Por otra parte, un inhibidor de Syk bloqueó la producción de estos productos neurotóxicos. Por lo tanto, los derivados de fupiridina podrían ser potencialmente útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (aloinjerto), enfermedades neuroinflamatorias relacionadas. En otro informe (Y. Kuno et al, *Blood*, 97, 1050-1055 (2001)), se demuestra que la Syk desempeña un papel importante en el avance maligno. Se descubrió que una proteína de fusión TEL-Syk transforma células hematopoyéticas, lo que sugiere un papel en la patogénesis de las malignidades hematopoyéticas. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento de determinados tipos de cánceres.

Otras proteínas tirosinas quinasas que intervienen en las malignidades hematológicas malignas incluyen ABL (ABL1), ARG (ABL2), PDGF α R, PDGF β R, JAK2, TRKC, FGFR1, FGFR3, FLT3, y FRK.

Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas que consiste en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAKs desempeñan un papel crítico en la señalización de las citoquinas. Los sustratos situados corriente abajo de la familia JAK de quinasas incluyen las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT). Se ha considerado que la señalización de JAK/STAT ha estado implicada en la mediación de muchas inmuno-respuestas anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis amiotrófica lateral y esclerosis múltiple, como también en malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemia y linfomas (para una reseña de la participación farmacológica de la trayectoria de JAK/STAT véase Frank, *Mol. Med.* 5, 432:456 (1999), y Seidel et al, *Oncogene* 19, 2645-2656 (2000). JAK2 es una diana bien validada con un fuerte potencial en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos (MPD), que incluyen la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial, la mielofibrosis idiopática crónica, la metaplasia mieloide con mielofibrosis, la leucemia mieloide crónica, la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia eosinofílica crónica, el síndrome hipereosinofílico y la enfermedad sistémica de los mastocitos.

La tirosina quinasa 3 de tipo Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa fetal de hígado 2) y STK-I (quinasa 1 de células madre), desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. La quinasa receptora de FLT3 se expresa en células hematopoyéticas normales, placenta, gónadas y cerebro. Sin embargo, esta enzima se expresa a niveles muy elevados en las células de más del 80% de pacientes mielógenos y de una fracción de células de leucemia linfoblástica aguda. Por otra parte, la enzima también puede hallarse en células de pacientes con leucemia mielógena crónica en crisis de blastos linfoides. Se ha informado que la FLT3 quinasa está mutada en 30% de leucemia mieloide aguda (AML) y también en un subconjunto de leucemia linfoblástica aguda (ALL), (Gilliland et al, *Blood* 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt et al, *Nat. Rev. Cancer*, 3, 650-665 (2003). Las mutaciones de activación más comunes en FLT3 son duplicaciones conjuntas internas dentro de la región de juxtamembrana, mientras que las mutaciones puntuales, las inserciones, o las supresiones en el dominio quinasa son menos comunes. Algunas de estas quinasas FLT3 mutantes son constitutivamente activas. Las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico (Malempati et al., *Blood*, 104, 11 (2004)). Se está desarrollando más de una docena de inhibidores de FLT3 conocidos, y algunos de ellos han mostrado efectos clínicos prometedores contra AML (Levis et al *Int. J. Hematol*, 52, 100- 107 (2005)).

Se ha informado que algunos de los inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son efectivos para inducir apoptosis en líneas celulares con mutaciones que activan FLT3 y que prolongan la supervivencia de ratones que expresan FLT3 mutante en las células de sus médulas óseas (Levis et al, *Blood*, 99, 3885-3891 (2002); Kelly et al, *Cancer Cell*, 1, 421-432 (2002); Weisberg et al, *Cancer Cell*, 1, 433-443 (2002); Yee et al, *Blood*, 100, 2941-2949 (2002).

Por lo tanto, la síntesis de pequeños compuestos que específicamente inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal mediante tirosina quinasas, en particular Syk, es deseable y una meta de la presente invención. Por otra parte, una meta de esta invención es la síntesis de nuevos compuestos para la prevención y tratamiento de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, ITP, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mama y melanoma maligno. De manera sorprendente, los inventores han identificado fupiridinas que inhiben selectivamente SYK, BTK, KDR, Src, Zap70, Fak, Pyk2, Flt3 o Jak o que inhiben una selección de estas quinasas.

Además, los compuestos de fórmula I inhiben serina quinasa GCN2.

Muchas estrategias de tratamiento del cáncer de tumores sólidos se enfocan en la extirpación quirúrgica de la masa tumoral tanto como es posible y la posterior erradicación de toda célula tumoral residual por radioterapia y quimioterapia con agentes citotóxicos o inhibidores dirigidos a las vías de células cancerosas más específicamente. Sin embargo, el éxito de tal enfoque es limitado y a veces no persiste. Esto se debe principalmente a la estrecha ventana terapéutica para tales agentes citotóxicos (especificidad y efectos colaterales) y a la capacidad que tienen las células cancerosas de adaptarse a la presión selectiva aplicada por agentes citotóxicos u otros agentes inhibidores. La supervivencia de una pequeña cantidad de células tumorales (madre) que adquirieron resistencia al tratamiento inicial puede ser suficiente para plantar el recrecimiento de un tumor. Estos relapsos son más difíciles de tratar en la mayoría de los casos en comparación con los de los tumores iniciales. Como consecuencia, el direccionamiento de células tumorales más exitoso puede requerir el direccionamiento de un múltiple mecanismo de supervivencia y de escape de células tumorales en paralelo (Muller & Prendegast 2007).

El desarrollo de malignidades está acompañado de un mayor desenvolvimiento de la fisiología celular. Durante este proceso, las células cancerosas adquieren varias cualidades que son la base de la inmortalización o insensibilidad a las señales de inhibición del crecimiento. Además, las células tumorales también modifican la interacción con el microambiente y más allá. La última área incluye las estrategias de células tumorales para escapar de la vigilancia inmunológica (Muller & Prendegast 2007). La vigilancia inmunológica limita el crecimiento maligno, pero también proporciona un desencadenamiento por presión selectiva de la evolución de mecanismos para evadir la respuesta inmune, tal como se reseña por [Dunn et al. 2004]. Esencialmente, se ha observado con frecuencia que la ablación de la inmunidad de células T es suficiente para aumentar la incidencia de tumores [Shankaran et al. 2001] y se cree que el escape inmune afecta la latencia del tumor versus el avance, lo que promueve la invasión y la metástasis e impacta negativamente en la respuesta terapéutica.

Diversos estudios mecánicos descubrieron que el escape inmune tiene una importante interconexión con alteraciones metabólicas dentro del microambiente tumoral. Aquí se han asociado los papeles importantes en la mediación de la tolerancia inmune a antígenos con el catabolismo de los aminoácidos esenciales triptófano y arginina, llevado a cabo por las enzimas indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y arginasa I (ARG), respectivamente (Bronte y Zanovello, 2005; Muller et al., 2005b; Muller y Prendergast, 2007; Munn y Mellor, 2007; Popovic et al., 2007).

IDO es una oxidorreductasa de cadena sencilla que cataliza la degradación de triptófano en quinurenina. IDO no es responsable de catabolizar el exceso de triptófano dietario pero sí de modular el nivel de triptófano en el ambiente local. Las elevaciones en el catabolismo de triptófano en pacientes con cáncer se manifiestan en una concentración sérica significativamente alterada de triptófano o catabolitos y esto fue correlacionado con IDO que está comúnmente elevado en tumores y el drenaje de los ganglios linfáticos. De acuerdo con diversas publicaciones, la sobreexpresión de IDO está asociada con una baja prognosis en cáncer [Okamoto et al 2005; Brandacher et al, 2006].

Las células T parecen ser preferentemente sensibles a la activación de IDO, de modo que cuando pasan hambre por triptófano, no pueden dividirse y, como resultado, no pueden activarse por un antígeno presentado. Munn y Mellor y sus colegas revelaron que IDO modula la inmunidad suprimiendo la activación de las células T y creando una tolerancia periférica a antígenos tumorales (Mellor y Munn, 2004). Estos mecanismos comprenden la subversión de células inmunes reclutadas por la célula tumoral en su microambiente inmediato o el drenaje tumoral de los ganglios linfáticos. Aquí, los antígenos tumorales que se depuraron por medio de células que presentan antígeno son aquellos que, al ser depurados por células que presentan antígeno, se presentan cruzados con el sistema inmune adaptativo. Además de ser directamente toleragénicos, los OC maduros tienen la capacidad de expandir las células T reguladoras (Tregs) [Moser 2003].

Además del catabolismo del triptófano, la conversión de arginina se aumenta en un microambiente condicionado por el tumor y numerosos informes indican un papel para la activación de las arginasas durante el crecimiento y el desarrollo del tumor. En células mieloides que se infiltran en el tumor, la arginina se convierte por arginasa I (ARG1), arginasa 11 (ARG2) en urea y ornitina y es oxidada por la forma inducible de óxido nítrico sintasa (NOS2) en citrulina y óxido nítrico (NO). Se observa con frecuencia actividad incrementada de ARG en pacientes con cáncer de colon, de mama, de pulmón y de próstata [Cederbaum 2004] lo cual se correlaciona con la sobreexpresión de ARG y NOS hallada en cánceres de próstata [Keskinene et al. 2001, Aaltoma et al. 2001, Wang et al. 2003]. Se ha mostrado que la actividad de ARG en la infiltración de macrófagos afecta las respuestas de las células T específicas de antígenos y la expresión del receptor CD3. Además, la actividad acumulativa de ARG y NOS en células mieloides asociadas a tumores pueden generar señales de inhibición a linfocitos T específicos de antígenos que eventualmente llevan a apoptosis [Bronte 2003 a; 2003b].

Tanto el mecanismo relacionado con IDO como con ARG se fusionan en el punto de sensibilizar la concentración agotada de la respectiva concentración de aminoácidos. Durante la privación de aminoácidos, la eIF2 quinasa EIF2AK4 llamada no suprimible de control general 2 (GCN2) interactúa con el tARN desacilado de acumulación intracelular. Como consecuencia, se supone que el GCN2 cambia de una conformación autoinhibida a una conformación activa y, luego, se activa por autofosforilación. Luego se fosforila la única proteína de sustrato conocida eIF2a y, como consecuencia, se inhibe el complejo para el inicio de la traducción [Harding et al. 2000]. Esto

disminuye el inicio de la traducción general dependiente de Cap y, con ello, la correspondiente producción de proteínas. Por otro lado, esto induce la expresión específica de genes diana relacionados con el estrés principalmente por un inicio independiente de cap por medio del factor de transcripción de activación 4 (ATF4). Al expresar las respectivas proteínas de respuesta al estrés, por ejemplo, enzimas en el metabolismo de aminoácidos, la célula intenta compensar el estrés celular particular [Wek et al. 2006]. Si el estrés persiste, la misma vía cambiará a la promoción de la muerte celular por transcripción del factor de transcripción proapoptótico, proteína homóloga a la proteína de unión a CCAAT/promotor (CHOP) [Oyadomari 2004]. Se mostró que pasar hambre de triptófano desencadena una vía de señalización de estrés dependiente de GCN2 en células T alterando la fosforilación de eIF2a y el inicio de la traducción que conduce a una detención del crecimiento celular (Munn et al. 2005). Sharma, et al. [2007] publicaron acerca de la activación directa inducida por IDO y dependiente de GCN2 de Tregs maduros. De modo similar, Fallarino et al. [2006] hallaron una conversión de células CD4+CD25, dependientes de GCN2, en CD25+FoxP3+ Tregs que producen IL-10 y TGF [i. Rodríguez et al. [2007] identificaron que la activación de la ruta de GCN2 por medio del agotamiento de triptófano o arginina en combinación con la señalización de TCR conduce a la regulación hacia abajo de la cadena de CD3ζ, la detención del ciclo celular y la anergia.

De modo importante, la vía de GCN2 no es sólo importante para el escape inmune tumoral sino también desempeña un papel activo al modular supervivencia tumoral de manera directa. Ye et al. [2010] hallaron que el factor de transcripción ATF4 antes mencionado se sobreexpresa en tumores sólidos no humanos, lo cual sugiere una importante función en el avance de los tumores. La privación de aminoácidos y glucosa son tensiones típicas halladas en los tumores sólidos y activan la vía de GCN2 para regular hacia arriba los genes diana ATF4 implicados en la síntesis y el transporte de aminoácidos. La activación / sobreexpresión de GCN2 y el fosfo-eIF2a incrementado fueron observados en tumores de humano y de ratón en comparación con tejidos normales y la abolición de la expresión de ATF4 o GCN2 inhibió significativamente el crecimiento tumoral in vivo. Se concluyó que la vía de GCN2-eIF2a-ATF4 es crítica para mantener la homeostasis metabólica en células tumorales.

Sobre todo, la presente biología hace una interferencia con la vía de ARG/IDO atractiva por frenar el escape inmune tumoral por medio de un mecanismo adaptativo. La interferencia de la función de GCN2 es aquí de particular interés, porque es un punto de fusión de las dos vías, la IDO y la ARG, así como porque proporciona oportunidades adicionales para obstruir el metabolismo tumoral directamente.

Diversos inhibidores de las vías ya son considerados inmunomoduladores. Estos inhibidores se dirigen principalmente a la función enzimática de las proteínas IDO o ARG (Muller y Scherle, 2006). La aplicación del inhibidor de arginasa, N-hidroxi-nor-LArg, bloquea el crecimiento de carcinoma de pulmón 3LL s.c. en ratones [Rodríguez 2004]. Se informó que las aspirinas que donan NO como NCX 4016 (éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico) interfieren con las actividades enzimáticas inhibitorias de las células mieloides. La aspirina de NO administrada por vía oral normalizó el estado inmune de huéspedes portadores de tumores, aumentó la cantidad y la función de linfocitos T específicos de antígenos tumorales y mejoró la eficacia preventiva y terapéutica de la inmunidad antitumoral obtenida por la vacuna cancerosa (DeSanto 2005). El análogo de sustrato 1 metil-triptófano (1 MT) y moléculas relacionadas han sido usadas ampliamente para dirigir IDO en el contexto del cáncer y otros escenarios. Estudios de Friberg et al. (2002) y Uyttenhove et al. (2003) demostraron que 1 MT puede limitar el crecimiento de tumores que sobreexpresan IDO. Sin embargo, 1 MT fue incapaz de obtener la regresión del tumor en varios modelos tumorales, lo cual sugiere sólo una modesta eficacia antitumoral cuando se aplica inhibición de IDO como una monoterapia. Por el contrario, el tratamiento combinado con 1 MT y una variedad de agentes quimioterapéuticos citotóxicos obtuvieron una regresión de tumores establecidos MMTV-neu/HER2, que respondían mal a cualquier terapia con un solo agente [Muller et al 2005a]. El inmunoagotamiento de células T CD4+ o CD8+ de ratones, antes del tratamiento, abolió la eficacia combinada observada en este modelo, confirmando así la expectativa de que 1 MT actúe indirectamente a través de la activación de la inmunidad antitumoral mediada por células T. Se proporcionó una importante evidencia de que el direccionamiento de IDO es esencial para la acción de 1 MT por medio de la demostración de que 1 MT carece de actividad antitumoral en ratones que son genéticamente deficientes de IDO [Hou et al., 2007]

La inhibición de GCN2 permitiría combinar las dos ramas de vías de immunoedición inducida por privación de aminoácidos y reduciría las opciones que tiene el tumor de eludir la inhibición de cada rama. Además, tal como se detalló con anterioridad, la inhibición de GCN2 proporciona la oportunidad de interferir con el metabolismo tumoral al mismo tiempo, lo cual puede mejorar la eficacia de una monoterapia o una terapia combinada con otras estrategias anticancerosas.

Bibliografía

1. Aaltoma, S.H., P.K. Lipponen, and V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. *Anticancer Res.* 21:3101-3106.
2. Brandacher, G.; Perathoner, A.; Ladurner, R.; Schneeberger, S.; Obrist, P.; Winkler, C.; Werner, E. R.; Werner-Felmayer, G.; Weiss, H. G.; Gobel, G.; Margreiter, R.; Konigsrainer, A.; Fuchs, D.; Amberger, A. Prognostic value of indolamine 2,3- dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1144-1151.

3. Bronte V, Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5: 641-654.
4. Bronte, V., P. Serafini, C. De Santo, I. Marigo, V. Tosello, A. Mazzoni, D.M. Segal, C. Staib, M. Lowel, G. Sutter, et al. 2003a. IL-4- induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270-278.
- 5 5. Bronte, V., P. Serafini, A. Mazzoni, D.M. Segal, and P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302-306
6. Carmela De Santo, Paolo Serafini, Ilaria Marigo, Luigi Dolcetti, Manlio Bolla, S Piero Del Soldato, Cecilia Melani, Cristiana Guiducci, Mario P. Colombo, Manuela Iezzi, Piero Musiani, Paola Zanovello, and Vincenzo Bronte. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 March 15; 102(11): 4185-4190
- 10 7. Cederbaum, S.D., H. Yu, W.W. Grody, R.M. Kern, P. Yoo, and R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38-44.
8. Dey, M., Cao, C., Sicheri, F. and T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007.
- 15 9. Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148.
10. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C. et al. The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. *J. Immunol.* 176:6752, 2006.
- 20 11. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M et al. (2002). Indolamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J Cancer* 101: 151-155
12. Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell.* 2000 Nov;6(5):1099-108.
- 25 13. Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, DuHadaway J, Banerjee T, Johnson M et al. (2007). Inhibition of indolamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. *Cancer Res* 67: 792-801.
14. Keskinège, A., S. Elgun, and E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. *Cancer Detect. Prev.* 25:76-79.
- 30 15. Mellor AL, Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 4: 762-774.
16. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? *Immunity* 2003, 19, 5-8.
17. Muller, A.J. and P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006.
- 35 18. Muller AJ, Prendergast GC. (2007). Indolamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 7: 31-40.
19. Muller AJ, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Donover PS, Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indolamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11: 312-319.
- 40 20. Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. (2005b). Indolamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849.
21. Munn, D.H., M.D. Sharma, B. Baban, H.P. Harding, Y. Zhang, D. Ron, A.L. Mellor. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indolamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 22:633, 2005
- 45 22. Okamoto, A.; Nikaido, T.; Ochiai, K.; Takakura, S.; Saito, M.; Aoki, Y.; Ishii, N.; Yanaihara, N.; Yamada, K.; Takikawa, O.; Kawaguchi, R.; Isonishi, S.; Tanaka, T.; Urashima, M. Indolamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 6030-6039.

23. Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ.* 2004 Apr;11(4):381-9.
24. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* (2008) 27, 3889-3900
- 5 25. Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. *J Nutr* 137: 1681S-1686 S.
26. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A.H. Zea, M.B. Piazuelo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E.M. Sotomayor, S. Antonia, J.B. Ochoa, and A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. *Canc. Res.* 64:5839, 2004
- 10 27. Rodriguez, P.C., D.G. Quiceno, and A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progresión. *Blood.* 109:1568, 2007.
28. Shankaran, V.; Ikeda, H.; Bruce, A. T.; White, J. M.; Swanson, P. E.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001, 410, 1107-1111.
- 15 29. Sharma, M.D., B. Baban, P. Chandler, D-Y. Hou, N. Singh, H. Yagita, M. Azuma, B.R. Blazar, A.L. Mellor, and D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indolamine 2,3-dioxygenase. *J. Clin. Invest.* 117:2570, 2007.
30. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N et al. (2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indolamine 2,3- dioxygenase. *Nat Med* 9: 1269-1274
- 20 31. Wang, J., M. Torbenson, Q. Wang, J.Y. Ro, and M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. *Urol. Oncol.* 21:117-122.
32. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11.
- 25 33. Ye J, Kumanova M, Hart LS, Sloane K, Zhang H, De Panis DN, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Ron D, Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. *EMBO J.* 2010 Jun 16;29(12):2082-96.
- Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que son bien toleradas.
- 30 Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales por Syk, a composiciones que comprenden estos compuestos y a compuestos para usar en el tratamiento de enfermedades y trastornos por Syk.
- Los compuestos de la formula I pueden usarse además para aislar e investigar la actividad o la expresión de Syk. Además, son particularmente adecuados para uso en métodos de diagnóstico para enfermedades relacionadas con una actividad no regulada o trastornada de Syk.
- 35 El hospedero o el paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos, caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, por proveer un modelo para el tratamiento de enfermedades en humanos.
- 40 La susceptibilidad una célula en particular a un tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. Típicamente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto de acuerdo con la invención en diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos tales como un anti-IgM induzca una respuesta celular tal como una expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Los ensayos in vitro pueden realizarse usando células cultivadas de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa por citometría de flujo, usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.
- 45 La dosis varía en función del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente suficiente para reducir la población de células no deseadas en el tejido diana, mientras se mantiene la viabilidad del paciente. Por lo general, se continúa con el tratamiento hasta que ha ocurrido

una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de aproximadamente 50% en la carga de células, y es posible continuar el tratamiento hasta que esencialmente en el cuerpo ya no se detecten células no deseadas.

Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, diversos científicos han desarrollado modelos o sistema de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo de células (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de la transducción de señales, pueden usarse compuestos interactuantes para modular la señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden utilizarse como reactivos para ensayar las vías de transducción de señales, dependientes de las quinasas, en modelos animales y/o en modelos de cultivos de células o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de las quinasas es una técnica bien conocida por el experto en la técnica. En la bibliografía se describen sistemas de ensayos genéricos para determinar la actividad de la quinasa usando sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, págs. 333-338) o la proteína mielina básica, (por ejemplo en Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535).

Para la identificación de los inhibidores de quinasa, hay diversos sistemas de ensayos disponibles. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo de placa flash, se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En la presencia de un compuesto inhibidor, es detectable una señal radioactiva disminuida, o ninguna en absoluto. Por otra parte, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, homogénea y resuelta en el tiempo (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son adecuadas como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfoanticuerpos específicos (fosfo-ABs). El fosfo-AB enlaza solamente el sustrato fosforilado. Este enlace puede detectarse mediante quimioluminiscencia para lo cual se utiliza un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

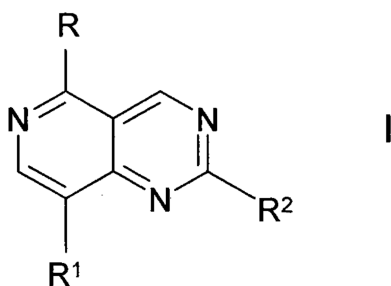
Técnica anterior

Otros compuestos heterocíclicos se describen en los documentos WO 2011/075699, US 7732446, WO 2009/046448, WO 2009/134973.

Otros inhibidores heterocíclicos de Syk se describen en los documentos WO2008/118823, WO2009/136995, WO 2010/027500 y WO 2011/053861.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la cual

R significa H, OH, A o NR^4R^4 ,

R^1 significa Ar^1 , Het^1 , CN, A o $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}^1$,

R^2 significa Het^2 , NR^3Cyc , $\text{NR}^3\text{CR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]\text{pCR}^3(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OA}$ o $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]\text{pN}(\text{R}^3)_2$,

Ar^1 significa fenilo, el cual está mono-, di- o trisustituido por A, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, Hal, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ y/o $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

Het^1 significa 3,6-dihidro-2H-piraniolo, tetrahidropiridinilo, 1,3-dihidro-benzimidazolilo, pirazolilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazinilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazinilo, 4H-

benzo[1,4]-oxazinilo, benzimidazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3- o 2,3-dihidro-indolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, CN, OH, OA, Hal, SO₂NH₂, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂ y/o =O,

5 Het² significa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropirano, pirazolilo, indazolilo, azetidino o octahidro-benzimidazolilo, cada uno de los cuales está mono-, di- o trisustituido por Hal, A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, (CH₂)_nOH y/o (CH₂)_nOA,

Het³ significa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tiazolilo o triazolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono- o disustituido por A y/o =O,

R³ significa H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

10 R⁴, R^{4a} cada uno, independientemente uno de otro, significan H o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o en el cual uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O y/o NH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,

15 Cyc significa alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, el cual puede estar sin sustituir o monosustituido por NH₂, CN, CONH₂ o OH,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1, 2, 3 o 4,

p significa 1, 2, 3 o 4,

20 y solvatos, sales, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

La invención también se refiere a los compuestos específicos A68, A69, A75, A77-A79 y A83 divulgados más adelante.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos.

25 Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I.

El término solvatos de los compuestos es tomado para significar adiciones de moléculas de solvente inerte a los compuestos y que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

30 Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivados farmacéuticamente aceptables se toma para significar, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

35 Tal como se usa en la presente y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de alguna otra manera en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen residuos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídas biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. En algunas formas de realización, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato que forman de modo conveniente esterificando cualquiera de los residuos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente pueden prepararse

40 profármacos usando métodos bien conocidos tales como aquellos descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H.Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

45 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un ingrediente farmacéutico activo que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o se desea, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Adicionalmente, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, queja, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, queja o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

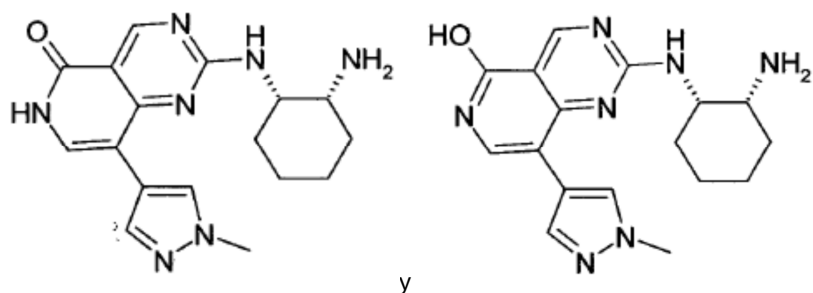
- 5 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de los diaestereoisómeros, por ejemplo en la proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas particularmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

Compuestos reivindicados, tal como N2-((cis)-2-amino-ciclohexil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina se refiere a los dos enantiómeros del compuesto cis reivindicado.

- 10 Un compuesto reivindicado, tal como (3-fluoro-piperidin-3-ilmetil)-[8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina se refiere a los dos enantiómeros ("A78" y "A79").

La expresión "tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio unas con otras. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del ambiente en el que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o se encuentra en solución orgánica o acuosa, tales como

15



La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I y a sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque

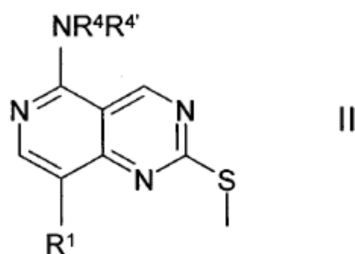
- 20 a) para la preparación de compuestos de la fórmula I,

en la cual

R significa NR^4R^4 y

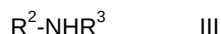
R^2 significa NR^3Cyc , $NR^3CR^3CON(R^3)_2$, $NR^3[C(R^3)_2]_pCR^3(NH_2)CH_2OA$ o $NR^3[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



25

en la cual R^1 , R^4 , R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III



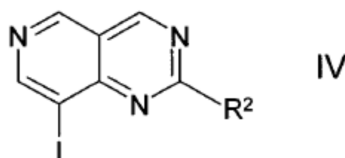
en la cual R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I, en la cual

R significa H,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



- 5 en la cual R^1 , R^4 , R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula V



en la cual R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y L significa un grupo de ácido borónico o de éster de ácido borónico,

- 10 en un acoplamiento de tipo Suzuki,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

Antes y después, los radicales R, R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente algo diferente.

- 15 A significa alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

- 20 A significa de manera muy particularmente preferible un alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Más aún, A significa preferiblemente CH_2OCH_3 , $OCH_2CH_2OCH_3$, $NHCH_2CH_2OH$, CH_2CH_2OH , CH_2NHCH_2 o $NHCH_2CH_3$.

Un alquilo cíclico (cicloalquilo) preferiblemente significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- 25 Cyc significa alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, preferiblemente significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

R preferiblemente significa H, NR^4R^4 , OH, metilo o CHF_2 .

R^3 preferiblemente significa H o metilo.

- 30 Hal preferiblemente significa F, Cl o Br, pero también I, de modo particularmente preferible F o Cl. Ar^1 preferiblemente significa fenilo, el cual está mono-, di- o trisustituido por A, $(CH_2)_nHet^3$ y/o SO_2NH_2 .

Het^1 preferiblemente significa 3,6-dihidro-2H-piraniilo, tetrahidropiridinilo, 1,3-dihidro-benzimidazolilo, pirazolilo, cromaniilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazinilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazinilo, 4H-benzo[1,4]oxazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3- o 2,3-dihidro-indolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, CN, OH, OA, Hal, y/o =O.

- 35 Het^2 preferiblemente significa piperidinilo o octahidro-benzimidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido por A, $(CH_2)_nOH$ o $(CH_2)_nOA$.

Het^3 preferiblemente significa triazolilo.

Por consiguiente, la invención se refiere en particular a los compuestos de la fórmula I en los cuales al menos uno de los radicales dichos tiene uno de los significados preferidos indicados antes. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes sub-fórmulas Ia a Ie, que están conformes con la fórmula I y en los cuales los radicales no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en la cual

en Ia, Ar¹ significa fenilo, el cual está mono-, di- o trisustituido por A, (CH₂)_nHet³ y/o SO₂NH₂;

en Ib, Het¹ significa 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidropiridinilo, 1,3-dihidro-benzimidazolilo, pirazolilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazinilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]-oxazinilo, 4H-benzo[1,4]oxazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3- o 2,3-dihidro-indolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o está mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, CN, OH, OA, Hal, y/o =O;

en Ic, Het² significa piperidinilo u octahidro-benzimidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido por A, (CH₂)_nOH o (CH₂)_nOA;

en Id, Het³ significa triazolilo;

en Ie R significa H, OH, A o NR⁴R^{4'},

R¹ significa Ar¹, Het¹, CN, A o -C≡C-Ar¹,

R² significa Het², NR³Cyc, NR³CR³CON(R³)₂, NR³[C(R³)₂]pCR³(NH₂)CH₂OA o NR³[C(R³)₂]pN(R³)₂,

Ar¹ significa fenilo, el cual está mono-, di- o trisustituido por A, (CH₂)_nHet³ y/o SO₂NH₂,

Het¹ significa 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidropiridinilo, 1,3-dihidro-benzimidazolilo, pirazolilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazinilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]-oxazinilo, 4H-benzo[1,4]oxazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3- o 2,3-dihidro-indolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o está mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, CN, OH, OA, Hal, y/o =O,

Het² significa piperidinilo u octahidro-benzimidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido por A, (CH₂)_nOH o (CH₂)_nOA,

Het³ significa triazolilo,

R³ significa H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

R⁴, R^{4'} cada uno, independientemente uno de otro, significan H o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el cual 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o en el cual uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por O y/o NH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,

Cyc significa alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, el cual puede estar sustituir o monosustituido por NH₂, CN, CONH₂ u OH,

m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1, 2, 3 o 4,

p significa 1, 2, 3 o 4;

y sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En toda la invención, todos los radicales que se presentan más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, ser independientes unos de otros.

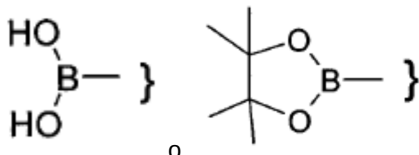
Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, adicionalmente, mediante métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos. En este caso puede hacerse uso de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Los compuestos de partida de las fórmulas II, III, IV y V son conocidos en términos generales. Si son novedosos, no obstante, pueden prepararse mediante métodos conocidos per se.

Compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V.

- 5 En los compuestos de la fórmula V, L preferiblemente significa



La reacción se lleva a cabo en términos generales en condiciones de un acoplamiento de tipo Suzuki. Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción se encuentra entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra alrededor de -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, en particular entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°.

10

Ejemplos de solventes inertes adecuados son hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de dichos solventes.

15

- 20 Se da particular preferencia a etanol, tolueno, dimetoxietano, 1,4-dioxano y/o agua.

Por otra parte, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III. La reacción se lleva a cabo en términos generales en condiciones conocidas por el experto en la materia y que son conocidas y adecuadas para dicha reacción.

25

Además es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo reduciendo los grupos nitro en grupos amino (por ejemplo, mediante hidrogenación en níquel Raney o Pd/carbono en un solvente inerte tal como metanol o etanol).

Además, pueden acilarse los grupos amino libres de una manera convencional usando un cloruro o anhídrido de ácido o pueden alquilarse usando un haluro de alquilo sin sustituir o sustituido, ventajosamente en un solvente inerte tal como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y +30°.

30

Además es posible convertir un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo reduciendo grupos nitro en grupos amino (por ejemplo, mediante hidrogenación sobre níquel Raney o Pd/carbono en un solvente inerte tal como metanol o etanol).

35

Además los grupos amino libres pueden acilarse de manera convencional usando un cloruro o un anhídrido de ácido o pueden alquilarse usando un haluro de alquilo sin sustituir o sustituido, ventajosamente en un solvente inerte como diclorometano o THF, y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas entre -60 y +30°.

Los compuestos de la fórmula I puede obtenerse además liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular hidrólisis, o mediante hidrogenólisis.

40

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H enlazado a un átomo de N, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero contienen un grupo NHR' (en el cual R' es un grupo protector de amino, por ejemplo BOC o CBZ) en lugar de un grupo NH₂.

45

Además se da preferencia a materiales de partida que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I pero contienen un grupo R''O-fenilo (en el cual R'' es un grupo protector de hidroxilo) en lugar de un grupo hidroxifenilo.

También es posible que una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo, idénticos o diferentes, estén presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presente son diferentes unos de otros, en muchos casos ellos pueden disociarse selectivamente.

5 El término "grupo protector de amino" es conocido en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino contra reacciones químicas, pero son fáciles de retirar después de que en la reacción química deseada ha sido llevada a cabo en otra parte de la molécula. Los grupos típicos son particularmente acilo, arilo, aralcoxi-metilo o aralquilo, no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se retiran después de la reacción deseada (o la secuencia de reacciones), por otra parte su tipo y tamaño no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono.

10 El término "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos o ácidos sulfónicos y particularmente grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y especialmente aralcoxicarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, tales como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanoilo, tal como feniloacetilo; aroilo, tal como benzoilo y tolilo; ariloxialcanoilo, tal como POA; alcóxicarbonilo, tal como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo, BOC y 2-yodoetóxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, tal como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibencilóxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, tales como Mtr, Pbf y Pmc. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

20 El término "grupo protector de hidroxilo" es igualmente conocido en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo contra reacciones químicas pero son fáciles de retirar después de que la reacción química deseada ha sido llevada a cabo en otra parte de la molécula. Grupos típicos son los mencionados antes: grupos arilo, aralquilo o acilo, no sustituidos o sustituidos, además también grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales puesto que se retiran nuevamente después de la reacción química deseada o de la secuencia de reacciones; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, ter-butoxicarbonilo, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, ter-butilo y acetilo, en cuyo caso bencilo y ter-butilo son particularmente preferidos. Los grupos COOH en ácido aspártico y ácido glutámico se protegen preferiblemente en la forma de sus ésteres de ter-butilo (for example Asp(OBut)).

30 Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales dependiendo del grupo protector usado, por ejemplo usando ácidos fuertes, usando ventajosamente TFA o ácido perclórico, pero usando también otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos tal como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no es siempre necesario. Solventes inertes adecuados son preferiblemente ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos como el ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, además también alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Además son adecuadas las mezclas de los solventes antes mencionados. TFA se usan preferiblemente en exceso sin adición de otros solvente y el ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de una mezcla de ácido acético y 70% de ácido perclórico en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran ventajosamente entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, preferiblemente entre 15 y 30 ° (temperatura ambiente).

40 Los grupos BOC, OBut, Pbf, Pmc y Mtr pueden disociarse preferiblemente usando TFA en diclorometano o usando aproximadamente HCl de 3 a 5N en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC puede disociarse usando una solución de aproximadamente 5 a 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

45 El grupo tritilo se emplea para proteger los aminoácidos histidina, asparagina, glutamina y cisteína. Esto se disocia dependiendo del producto final deseado usando TFA / tiofenol al 10% y el grupo tritilo se disocia de todos los aminoácidos mencionados; al usar TFA / anisol o TFA / tioanisol, solamente el grupo tritilo de His, Asn y Gln es disociado, mientras permanece en la cadena lateral de Cys.

El grupo Pbf (pentametilbenzofuranilo) se emplea para proteger Arg. Se disocia usando, por ejemplo, TFA en diclorometano.

50 Los grupos protectores que pueden retirarse mediante hidrogenólisis (por ejemplo CBZ o bencilo) pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal doble tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbón). Solventes adecuados aquí son aquellos indicados antes, en particular, por ejemplo, alcoholes tales como metanol o etanol, o amidas, tal como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ tiene buen éxito, por ejemplo sobre 5 a 10% de Pd/C en metanol o usando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

55 Sales y otras formas farmacéuticas

Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden derivarse de diversos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal por adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Igualmente se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de algunos compuestos de la fórmula I pueden formarse sales por adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos tales como sulfatos, nitratos o fosfatos y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición por ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanepropionato, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, galacturato (del ácido místico), galacturonato, gluco-heptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mielato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, feniloacetato, 3-fenilopropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, las sales básicas de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales antes mencionadas se da preferencia a las de amonio; a las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como a las sales de metales alcalino-térreos calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se dividen de bases no tóxicas orgánicas aceptables farmacéuticamente incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que también incluyen aminas sustituidas que se presentan en la naturaleza, aminas cíclicas resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilenediamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo de C₁-C₄, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter-butilo; sulfatos de dialquilo de C₁-C₄, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo de C₁₀-C₁₈, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo de C₁-C₄, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenitilo. Compuestos de acuerdo con la invención que son solubles tanto en agua como el aceite pueden prepararse usando dicha sales.

Las sales farmacéuticas antes mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mielato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se da particular preferencia a hidrocloreto, dihidrocloreto, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales por adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado causando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas básicas libre difieren en cierto sentido de las formas salinas correspondientes de las mismas con respecto a algunas propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares; para los propósitos de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las formas básicas libres respectivas de las mismas.

Tal como se ha mencionado, las sales por adición de base aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalino-térreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilenediamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenediamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

- 5 Las sales por adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada causando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas ácidas libres difieren en cierto sentido de las formas salinas correspondientes de las mismas con respecto a algunas propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los propósitos de la invención las sales corresponden por lo demás a las respectivas formas ácidas libres de las mismas.

- 10 Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas típicas de sales múltiples incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, pero esto no pretende representar una restricción.

- 15 Con respecto a lo enunciado antes, puede verse que por la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el contexto presente se entiende un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo usado antes. La forma salina farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar a este ingrediente activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Isótopos

- 25 Está previsto además que un compuesto de la fórmula I incluya formas de los mismos que se etiquetan con isótopos. Una forma etiquetada con isótopo de un compuesto de la fórmula I es idéntico a este compuesto aparte del hecho de que uno o varios átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o unos átomos que tienen una masa atómica o un número de masa que difiere de la masa atómica o del número de masa del átomo que se presenta habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente disponibles en el comercio y que pueden incorporarse a un compuesto de la fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloruro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contienen uno o más de los isótopos antes mencionados y/o de otros isótopos de otros átomos están destinados a ser parte de la presente invención. Un compuesto de la fórmula I que está etiquetado con isótopo puede usarse en una cantidad de maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I etiquetado con isótopos al cual ha sido incorporado, por ejemplo, un radioisótopo tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de medicamentos y/o tejido de sustrato. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a la preparación simple y detecta habilidad excelente. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), a un compuesto de la fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica superior de este compuesto etiquetado con isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una vida media in vivo aumentada o a dosificaciones más bajas, lo cual en la mayoría de las circunstancias representaría una forma de realización preferida de la presente invención. Un compuesto de la fórmula I, etiquetado con isótopos, puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de los ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo que nuestra etiquetado con isótopos por un reactivo etiquetado con isótopos que se encuentra fácilmente disponible.

- 45 El deuterio (^2H) también puede incorporarse a un compuesto de la fórmula I con el propósito de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta de intercambiar núcleos isotópicos, lo cual a su vez es causado por el cambio en las energías de estado básico necesarias para la formación de un enlace covalente después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da lugar a la disminución de la energía de estado básico para un enlace químico y, por consiguiente, causa una reducción en la velocidad del rompimiento de enlace limitante por velocidad. Si el rompimiento de enlace ocurre en o en la vecindad de una región de un punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de productos múltiples, las proporciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para explicación: si el deuterio se enlaza a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica en manera exitosa a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede modificarse drásticamente y dar lugar a propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, la persona con habilidad en la técnica intenta optimizar parámetros fármacos cinéticos mientras se mantienen propiedades deseables in vitro. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles fármacos cinéticos malos son susceptibles a un metabolismo oxidativo. Los ensayos in vitro micro-somáticos en hígado, actualmente disponibles, proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo cual a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con estabilidad mejorada por la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De esta manera se han obtenido mejoramientos significativos en los perfiles fármacos cinéticos de los compuestos de la fórmula I y pueden expresarse cuantitativamente en términos de incremento en la vida media ($t/2$) in vivo, concentración ($C_{\max}$) en el momento de efecto terapéutico máximo, del área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de costes de materiales, dosis y aclaramiento reducidos.

Lo siguiente está destinado a ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno enlazados con un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los cuales se reemplazan diversas combinaciones de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio de tal modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de vida media habilitan la determinación favorable y precisa de la medida en la cual ha sido aumentado el mejoramiento en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta manera se determina que la vida media del compuesto original puede extenderse hasta el 100% como resultado del intercambio de este tipo de deuterio-hidrógeno.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico se presenta por disociación oxidativa de enlace de carbono-hidrógeno (C-H), puede suponerse de manera razonable que el análogo deuterado disminuida en gran medida o eliminarán la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es un paso que determine la velocidad. Más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno puede encontrarse, por ejemplo, en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Fármaco Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o a derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades posológicas que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad posológica. Una unidad de este tipo puede comprender, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, de modo particularmente preferible en 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades posológicas que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad posológica. Formulaciones preferidas de unidad posológica son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, como se ha indicado antes, o una fracción correspondiente de las mismas de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo por método oral (incluido bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluido bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (incluido subcutáneo, intramuscular, intravenosa o intradérmico). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica; por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones de líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente oral, no tóxico, y farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Igualmente pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se ha descrito antes y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. A la mezcla en polvo, antes del proceso de llenado, pueden adicionarse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado, talco, estearato de

magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Igualmente pueden adicionarse un desintegrante o un solubilizante tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después que haya sido tomada la cápsula.

Adicionalmente, si se desea o si es necesario, igualmente pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, como también colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos a partir de maíz, gomas naturales o sintéticas tales como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas posológicas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulándola o prensando en seco la mezcla, adicionando un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla entera para producir comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se ha descrito antes y, opcionalmente, con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerante de absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mojándola con un aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o de materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede correrse a través de una máquina productora de comprimidos, dando lugar a grumos de forma no uniforme que se quiebran para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de impedir el pegado a los moldes de fundición de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego para producir comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y luego comprimir directamente para producir comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o de compresión en seco. Pueden estar presentes una capa protectora, transparente u opaca, que consiste en una capa de goma laca de sellado, una capa de azúcar o de material polimérico y una capa de brillo. Pueden adicionarse colorantes a estos recubrimientos con el fin de poder diferenciar entre diferentes unidades posológicas.

Pueden prepararse líquidos orales tales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires en forma de unidades posológicas para que una cantidad dada comprenda una cantidad pre-especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Igualmente pueden adicionarse solubilizantes y emulsionantes tales como, por ejemplo, alcoholes isosteáricos etoxilados y éteres de polioxietilen-sorbitol, preservantes, aditivos saborizantes tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Si se desea, las formulaciones de unidades posológicas para administración oral pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se extienda o se retarde tal como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de la fórmula I y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de entrega de liposomas tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I y las sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden entregarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos dirigidos de medicamento. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxi-etilaspamidofenol o polilisina de óxido de polietileno, sustituidos con radicales de palmitoilo. Los compuestos pueden acoplarse además con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr liberación controlada de un medicamento; por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetatos, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque, reticulados o anfipáticos, de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para contacto estrecho, prolongado con la epidermis del receptor. Por lo tanto, por ejemplo, el ingrediente activo puede entregarse desde el parche mediante iontoforesis, tal como se ha descrito en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espáis, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos o de otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópicos. En el caso de formulación para obtener un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse con una base parafínica o con una de crema miscible con agua.

5 De modo alternativo, el ingrediente activo puede formularse para producir una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen gotas oftálmicas en las cuales el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan comprimidos masticables, pastillas y enjuagues bucales.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en la forma de supositorios o enemas.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las cuales la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 μm , el cual se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un contenedor que contiene el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de ingrediente activo en agua o en aceite.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos en forma de partículas finas o neblinas que pueden generarse mediante diversos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufidores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles, acuosas y no acuosas, para inyección que comprenden antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a ser tratado; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en contenedores de una sola dosis o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenados en estado liofilizado de manera que sea necesaria sólo la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

30 Se entiende que, además de los componentes particularmente mencionados antes, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de esta manera, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender saborizantes.

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una cantidad de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y, en últimas, se determina por parte del doctor o el veterinario tratantes. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención se encuentra generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg se encuentra habitualmente entre 70 y 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como una dosis única por día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse per se, como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas antes.

50 Los compuestos de la fórmula I divulgados pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes para el tratamiento de RA (artritis reumatoide). Tal como se usa aquí, el término "agentes para el tratamiento de RA" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con RA con el propósito de tratar la RA.

Los medicamentos de abajo se combinan preferiblemente pero no exclusivamente con los compuestos de la fórmula I:

1. NSAIDs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y analgésicos

2. Glucocorticoides (dosis orales bajas)

3. Fármacos antirreumáticos convencionales que modifican la enfermedad (DMARDs)

- Metotrexato

5 - Leflunomida

- Sulfasalazina

- Hidroxicloroquina

- Azatioprina

- Ciclosporina

10 - Minociclina

• Oro

4. Modificadores de respuesta biológica (BRMs) --> moléculas diana/células inmunes implicadas en el proceso inflamatorio e incluyen los siguientes agentes:

- inhibidores de TNF

15 - etanercept (Enbrel)

- infliximab (Remicade)

- adalimumab (Humira)

- terapia dirigida a las células B

- rituximab (Rituxan)

20 - inhibidor de la señal de activación de células/células B

- abatacept (Orencia)

- antagonista del receptor de IL-1

- anakinra (Kineret)

	Mecanismo de acción
Golimumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado a TNF
Certolizumab pegol	Agente anti -TNF con apenas la porción de Fab fijada al polietilenglicol
Tocilizumab	Anticuerpo anti-IL-6 monoclonal humanizado que se enlaza a la membrana soluble y expresa el receptor IL-6
Ocrelizumab	Anticuerpo anti-CD20 humanizado de segunda generación que agota las células B
Ofatumumab	Anticuerpo anti-CD20 IgG1 monoclonal humano
Denosumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se enlaza a e inhibe el activador the receptor para el ligando nuclear de factor kB
TRU-015	Nueva clase de agentes terapéuticos proteicos dirigidos a CD20
Oral small molecules (JAK, Syk, MAP kinase inhibitors)	Dianas citoplásmicas
Tolerogens (dnaJP1)	Inmunoterapia a base de tolerancia de células T

25 Un tratamiento combinado de este tipo puede lograrse despachando simultáneamente, de manera consecutiva o por separado, los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos otro ingrediente activo medicamentoso.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

- 5 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

- 10 El conjunto comprende contenedores adecuados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas y cada una de ellas contiene una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros del mismo, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones,

y una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso en forma disuelta o liofilizada.

- 15 “Tratar” tal como se usa en la presente, significa un alivio total o parcial de los síntomas asociados con un trastorno o una enfermedad, o desacelerar o detener el avance o el empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o la profilaxis de la enfermedad o el trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

- 20 El término “cantidad efectiva” en conexión con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar total o parcialmente los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la desaceleración o la detención del avance o el empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o la profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad divulgada en la presente, tales como condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, cáncer, condiciones metabólicas o condiciones tratables o prevenibles por inhibición de una quinasa o una vía de quinasa, en una forma de realización, la vía de Syk, FLT-3, JAK1 y/o JAK2. En una forma de realización, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una quinasa en una célula tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas formas de realización, la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) inhibe la quinasa en una célula en 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de la quinasa en una célula no tratada. La cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica puede encontrarse a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, desde alrededor de 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto hasta aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en una dosis unitaria para administración tanto oral como parental.

USO

Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento de enfermedades inducidas por tirosina quinasa.

- 35 La presente invención abarca los compuestos de la fórmula I y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables para el uso en el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, ITP, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mamá y melanoma maligno.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción retardada de hipersensibilidad y similares.

- 40 La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede determinarse por la persona con habilidad en la técnica sin esfuerzo indebido.

La presente invención también abarca los compuestos de la fórmula I y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento o la prevención de vascularización retinal.

- 45 La expresión “enfermedades o condiciones inducidas por tirosina quinasa” se refiere a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más tirosina quinasas. Las tirosina quinasas participan directa o indirectamente en las vías de transducción de señal de una variedad de actividades celulares que incluyen proliferación, adhesión y migración y diferenciación. Las enfermedades asociadas con actividad de tirosina quinasa incluyen proliferación de células tumorales, neovascularización patológica que promueve el crecimiento de tumores sólidos, neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración macular inducida por la edad y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I y a sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones para el uso en el tratamiento de enfermedades en las cuales la inhibición, regulación y/o inhibición de modulación de Syk desempeña un papel.

- 5 Los compuestos divulgados de la fórmula I pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes anticancerosos. Tal como se usa aquí, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.

El tratamiento anticanceroso definido en la presente puede aplicarse como una sola terapia o puede incluir, en adición al compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede
10 incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos / antineoplásicos / que dañan el ADN y combinaciones de los mismos tal como se usan en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
15
20

(ii) agentes citostáticos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteroas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, como finasterida;
25

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteínasa, como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de las tirosina quinasas de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento proveniente de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;
30
35

(v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular vascular endotelial bevacizumab [Avastin TM], compuesto como los divulgados en las patentes internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
40

(vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
45

(vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas antes, como ISIS 2503, un anti-ras-antisentido;

(viii) preparaciones de terapia genética que incluyen, por ejemplo, preparaciones para reemplazar genes aberrantes, como p53 aberrante o preparaciones de BRCA 1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a gen) tales como aquellas que utilizan la citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y preparaciones para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la terapia de irradiación, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y
50

(ix) preparaciones para inmunoterapia, incluyendo por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citoquinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia
55

de células T, preparaciones que utilizan células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y preparaciones que usan anticuerpos antiidiotípicos.

5 Los medicamentos de la tabla 1 más adelante se combinan con los compuestos de la fórmula I de manera preferible pero no exclusiva.

Tabla 1.

Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustin Procarbazina Altretamina Estramustinfosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etilnitridina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantron Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicin Porfiomicina	Amonafida Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini)

	Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)

Inhibidores de metaloproteinasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoina (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilostradiol Clortrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiostradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina

Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Agentes diferentes	SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3 GlycoGenesys) G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmilifeno (Antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (Agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (Inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (Inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)
	CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (Inhibidor de GART,) Pfizer) WX-UK1 (inhibidor de activador de	Gemtuzumab (anticuerpos CD33- Wyeth Ayerst) PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)

	plasminogen, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium) SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma) TLK-286 (Inhibidor de glutatona S-transferasa, Telik)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion) Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
		Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)
	PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis)	Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech)	Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I y a sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, para usar en el tratamiento de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, rinitis alérgica, ITP, esclerosis múltiple, leucemia, cáncer de mamá, melanoma maligno.

Las condiciones inmunológicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Behcet's, enfermedades mastocíticas no alérgicas (por ejemplo, mastocitosis y tratamiento de anafilaxis), espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, myasthenia gravis, enfermedad de Graves, rechazo de trasplante, rechazo de trasplante humoral, rechazo de trasplante no humoral, rechazo de trasplante celular, púrpura inmune trombocitopénica (ITP), púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes, respuesta inmunológica a la infestación bacteriana, parasitaria, helmíntica o a la infección viral, eczema, dermatitis, enfermedades de injerto vs. enfermedad de hoppedero, enfermedades de Goodpasture, enfermedad hemolítica del neonato, anemia hemolítica autoinmune, síndrome antifosfolipídico, vasculitis asociada con ANCA, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, pénfigo vulgar, enfermedad sérica, crioglobulinemia mixta, neuropatía periférica asociada con anticuerpo IgM, poliangiitis microscópica, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, condiciones fibrosantes (tales las que dependen de los inmunosistemas innatos o adaptativos o células mesenquimales locales) o cirrosis biliar primaria.

Las condiciones autoinmunes representativas que pueden ser tratadas o prevenidas mediante los compuestos de la fórmula I incluyen pero no se limitan a: anemia hemolítica autoinmune (A1HA), el síndrome de Behcet, la enfermedad de Crohn, la diabetes de tipo I, la enfermedad de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, pénfigo vulgar, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, colitis ulcerativa o granulomatosis de Wegener.

Las condiciones alérgicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de la fórmula I incluyen pero no se limitan a, anafilaxis, fiebre del heno, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, eczema, urticaria, trastornos mucosales, trastornos de los tejidos, y algunos trastornos gastrointestinales.

Las condiciones reumáticas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de la fórmula I incluyen pero no se limitan a: artritis reumatoide, gota, espondilitis anquilosante u osteoartritis.

Las condiciones inflamatorias representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de la fórmula I incluyen pero sin limitarse a: la vasculitis no ANCA (auto anticuerpo citoplásmico antineutrofílico) (por ejemplo, en donde la función de Syk está asociada con la adhesión, diapédesis y/o activación de los neutrófilos), psoriasis, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, urticaria o erupción cutánea, anafilaxis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis cística, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de los intestinos irritables, gota, enfermedad de Crohn, colitis mucosa, colitis ulcerativa alergia a los antígenos

- 5 intestinales (tales como la enteropatía por gluten), diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo I y diabetes de tipo II) y obesidad. En algunas formas de realización, la condición inflamatoria es una condición dermatológica tal como por ejemplo psoriasis, urticaria o erupción cutánea, eczema, esclerodermia o dermatitis. En otras formas de realización, la condición inflamatoria es una condición pulmonar inflamatoria tal como por ejemplo asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o síndrome de dificultad respiratoria aguda/adulta (ARDS). En otras formas de realización, la condición inflamatoria es una condición gastrointestinal tal como, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria idiopática intestinal, síndrome del intestino irritable o colon espástico.
- 10 Las infecciones representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de la fórmula I incluyen pero sin limitarse a las infecciones bacterianas, parasitarias, priónicas, virales, o la infestación de helmintos.
- 15 Los cánceres representativos para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de la fórmula I incluyen pero sin limitarse a: cáncer de la cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmones, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñones, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transportados por la sangre.
- Las enfermedades cardiovasculares representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de la fórmula I comprenden pero sin limitarse a: restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cardiovascular, infarto de miocardio, lesiones isquémicas del corazón, pulmón, intestinos, riñones, hígado, páncreas, bazo o cerebro.
- 20 Las condiciones metabólicas representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de la fórmula I incluyen, pero sin limitarse a, a obesidad y diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo I y II). En una forma de realización particular, en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina. En determinadas forma de realización, en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de la resistencia a la insulina que conduce a diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo II). En otra forma de realización,
- 25 en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención del síndrome X o del síndrome metabólico. En otra forma de realización, en la presente se prevén métodos para el tratamiento de la diabetes de Tipo II, diabetes de Tipo I; diabetes de Tipo I de desencadenamiento lento, diabetes insípida (por ejemplo, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida neurogénica, diabetes insípida dipsogénica o diabetes insípida gestagénica), diabetes mellitus, diabetes mellitus gestacional, síndrome poliquístico ovárico, diabetes de origen adulto, diabetes juvenil, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes relacionada con nutrición deficiente, diabetes propenso a cetosis, prediabetes (por ejemplo, metabolismo glucósico deteriorado), diabetes relacionada con fibrosis cística, hemocromatosis y diabetes resistente a cetosis.
- 30 Las enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias representativas para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de la fórmula 1, incluyen pero sin limitarse a: la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la encefalitis y daños asociados con virus (por ejemplo, VIH) o bacterias.
- 35 En otra forma de realización en la presente se proveen métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos fibróticos. En una forma de realización particular, en la presente se proveen métodos para uso en el tratamiento o prevención de fibrosis pulmonar idiopática, mielofibrosis, fibrosis hepática, esteatofibrosis y esteatohepatitis.
- 40 En otra forma de realización, en la presente se proveen compuestos para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con acontecimientos trombóticos tales como, pero sin limitarse a, aterosclerosis, infarto de miocardio, y accidente isquémico. La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I y a sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para usar para el tratamiento y/o la prevención de condiciones inflamatorias, condiciones
- 45 inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones trombóticas, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, cardiovascular enfermedades y condiciones metabólicas, y los métodos comprenden la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.
- 50 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para usar para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, donde el cáncer por tratar es un tumor sólido o un tumor de la sangre y el sistema inmune.
- Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para usar en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, donde el tumor se origina del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 55 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos, para usar en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, donde el tumor sólido se origina del grupo de tumores de epitelio, vejiga, estómago, riñones, cabeza y cuello, esófago, cérvix, tiroides, intestino, hígado, cerebro, próstata, tracto urogenital, sistema linfático,

estómago, laringe, huesos, incluidos condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluidos tumores del tejido embrionario, y/o pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

- 5 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria de intestino, diabetes, fibrosis quística, psoriasis, síndrome de Sjögrens y rechazo de trasplante de órganos.

- 10 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para usar para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.

- 15 Además, la presente invención se refiere específicamente a compuestos para usar en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de leishmaniasis, micobacterias, incluyendo *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, leishmaniasis, plasmodium, virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus Herpes simplex, virus de hepatitis C.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

- 20 aq (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p. f. (punto de fusión), eq (equivalente), mL (mililitro), L (micro litro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil-carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil-carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electrón nebulización), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (éter ter-butilmetílico), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borhidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

Ensayos de placa flash con SYK

- 35 El ensayo de quinasa se lleva a cabo como ensayo de Flashplate de 384 pocillos (por ejemplo, para medición Topcount), o como un ensayo de Flashplate de Imagen de 384 pocillos (para la medición LEADseeker).

- 40 2.5 nM SYK, 400 nM Biotina-Aha-Aha-KEDPDYEWPSAKK y ATP de 10 μM (reforzado con 0.3 μCi 33P-ATP/pocillo) se incuban en un volumen total de 50 μl (Hepes de 60 mM, MgCl₂ de 10 mM, ditiotreitól de 1,2 mM, Brij35 al 0.02 %, BSA al 0.1 %, pH 7.5) con o sin el compuesto de ensayo durante 1 hora a 30°C. La reacción se detiene con 25 μl de EDTA de 200 mM. Después de 30 minutos a 30 °C, se retira el líquido y cada pocillo se lava tres veces con 100 μl de una solución de cloruro de sodio al 0,9%. Se determina una reacción no especificada en presencia de estaurosporina de 0.1 mM. Se mide la radioactividad con Topcount (cuando se utilizan Flashplates) o con LEADseeker (cuando se utilizan Image-Flashplates), respectivamente.

Los resultados (por ejemplo, los valores IC₅₀) se calculan con herramientas de programa provistos por el departamento de IT (por ejemplo, Symyx Assay Explorer, Genedata Screener).

- 45 Ensayos in vivo

CIA

- 50 Para la inducción de artritis inducida por colágeno (CIA), a unos ratones DBA/1 machos se les inyectó 500 μl de pristane i.p. en el día -21. En el día 0, los ratones fueron inmunizados con 100 μg de colágeno de pollo de Tipo 11 (CII) en Adyuvante Completo de Freund (CFA) por vía intradérmica, se distribuyó sobre las pinnas (pabellones de oreja) y en un sitio en el lomo en el día 0. En el día 21, los ratones recibirán una inmunización de refuerzo i.p. (100 μg) con CII soluble en PBS. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica: empieza el día 0 y continúa hasta el día 10 y antes del refuerzo que empieza el día 20 y continúa hasta el día 30. Los compuestos se administrarán oralmente dos veces por día con dosis de 3, 10 y 30 mg/kg.

Se registrarán peso corporal y puntaje clínico diariamente. Se califica la gravedad de la artritis usando un sistema de puntaje clínico basado en la evaluación de la inflamación de las patas individuales. La escala para este puntaje clínico es de 0 a 4 para cada pata individual.

GIA

- 5 Para inducir artritis inducida por glucosa-6-fosfato isomerasa (GIA) unos ratones DBA/1 hembra son inmunizados con 100 µg de G6PI en adyuvante completo de Freund (CFA) por vía intradérmica, se distribuye sobre las pinnas y en un sitio sobre el lomo en el día 0. La dosificación del inhibidor de Syk será profiláctica empezando el día 0 y continúa hasta el día 14. Los compuestos se administrarán oralmente dos veces por día con dosis de 3, 10 y 30 mg/kg.

- 10 Se registrarán peso corporal y puntaje clínico diariamente. Se califica la gravedad de la artritis mediante un sistema de puntaje clínico basado en la evaluación de la inflamación de las patas individuales. La escala para este puntaje clínico es de 0 a 4 para cada pata individual.

- 15 Antes y después, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "elaboración convencional" significa: se añade agua de ser necesario, el pH se ajusta, de ser necesario, a valores entre 2 y 10, según la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores Rf en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Los datos de HPLC provistos en los ejemplos descritos más adelante (dado el tiempo de retención) se obtuvieron de la siguiente manera:

- 20 Método A: 1 min 99 % de A, en 2,5 min del 99% de A a 100% de B, seguido de 1,5 min 100% de B y 1 min 99% de A. Columna: Chromolith SpeedRod RP-18e; 50-4,6 mm detección 220 nM (solvente A: H₂O (0,1% de TFA), solvente B: ACN (0,1 % de TFA).

- 25 Método F: in 8 min de 98 % de A a 100 % de B, en un lapso de 0,1 min a 98% de A, durante 1,9 min 98 % de A (solvente A H₂O (0,1 % de TFA), solvente B: ACN (0,1% de TFA)); columna: Xbridge C8 5 µM, 4,6 x 50 mm; tasa de flujo: 2 mL/min.

Método H: 0.2 min 99% de A; en un lapso de 2,6 min desde 1% B a 100 % B, seguido por 0,6 min 100 % de B y en un lapso de 0,1 min a 99 % de A. columna Cromolith Performance RP18e 100-3mm, tasa de flujo 2 ml/min, detección 220 nM; solvente A: H₂O (0.05 % de HCOOH), solvente B: ACN (0,04 % HCOOH).

- 30 Método I: en 9 min desde 95% A hasta 95% B; solvente A: H₂O + 0,2% TFA, solvente B: CAN + 0,2% TFA; columna: Cromolith SpeedROD (RP-18e, 50-4,6 mm), detección: 220 nm; tasa de flujo: 2 ml/min.

Método J: 0,2 min 99 % de A, en 3,6 min desde 99 % de A hasta 100 % B, seguido por 0,6 min 100 % de B y 0,4 min 99 % de A. Columna: Cromolith SpeedRod RP-18e; 100-3mm; detección 220 nM (solvente A: H₂O (0.1 % de TFA), solvente B: ACN (0.1% TFA).

- 35 Método K: 0,2 min 99 % de A, en 3,6 min desde 99 % de A hasta 100 % de B, seguido por 0,6 min 100 % de B y 0,4 min 99 % de A. Columna: Waters-Sunfire-C18; 100-3mm; detección 220 nM (solvente A: H₂O (0.1 % de TFA), solvente B: ACN (0,1 % de TFA). La HPLC preparativa fue realizada sobre un Agilent 1200. Columna: Cromolith prep RP 18e Merck KGaA. Fase móvil: 0,1 % de ácido fórmico en agua / 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo.

- 40 Los datos de LCMS suministrados en los ejemplos se indican con tiempo de retención, pureza y/o masa en m/z. Los resultados fueron obtenidos tal como sigue: espectro de masas: LC/MS Waters ZMD (ESI) o Hewlett Packard System de la serie HP 1100 series (fuente de iones: electronebulización (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z; voltaje de fragmentación: 60 V; temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm; tasa de flujo: 2.4 ml/min. El divisor utilizado redujo la tasa de flujo después de DAD para la MS a 0,75ml/min; columna: Cromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6; solvente: calidad LiCrosolv de la compañía Merck KGaA o tal como se menciona en el método.

Método B: A-0,1% de HCOOH, B-MeOH: flujo 1,0 ml/min.; columna: Atlantis C8 (50X4,6mm 5Um, modo positivo).

- 45 Método C: A-10mM, B- MeOH: flujo 1,0 ml/min, columna: XBridge C8 (30X2,1 mm 3,5Um, modo positivo).

Método D: A-0,1 % de TFA en H₂O, B- 0.1 % de TFA en ACN: flujo 2,0ml/min; columna: XBridge C8 (50X4,6mm 3,5Um, modo positivo).

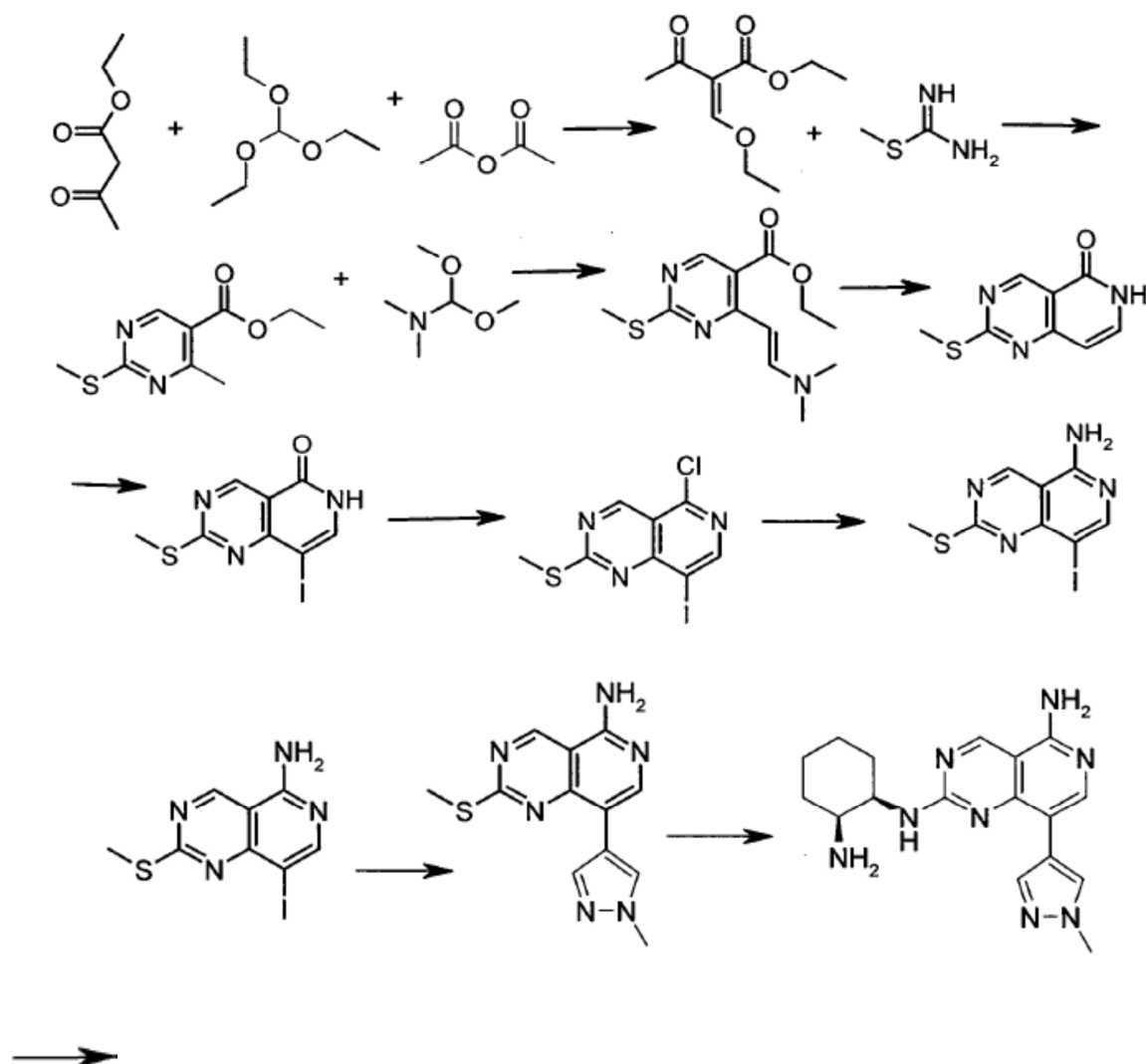
- 50 Método E: en un lapso de 2,8 min desde 96% C hasta 100 % D, seguido por 0,5 min 100 % de D y en un lapso de 0,1 min hasta 96 % de C; columna Cromolith SpeedRod RP-18e; 50-4,6mm; detección 220 nM; solvente C: H₂O (0,05 % de HCOOH), solvente D: ACN (0,05 % de HCOOH).

Método G: en un lapso de 2,8 min desde 96% de C hasta 100 % de D, seguido por 0,5 min 100 % de D y en un lapso de 0,1 min a 96 % de C. Columna Cromolith SpeedRod RP-18e; 50-4,6 mm; detección 220 nM; Solvente C: H₂O (0,1 % TFA), Solvente D: ACN (0,1 % TFA).

- 5 ¹H RMN se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII- 400, usando señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se registran en ppm respecto de la señal de solvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para ¹H RMN en DMSO-d₆). Los datos de ¹H RMN se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, y cantidad de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia de la siguiente manera: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).
- 10 La química de microondas se lleva a cabo en un reactor de microondas de modo sencillo Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

EJEMPLOS

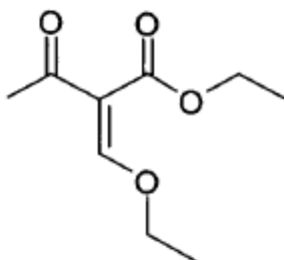
Ruta de síntesis general para la preparación de derivados de amino-piridopirimidina:



- 15 $\longrightarrow$ separación de mezcla racémica

Preparación de intermediarios

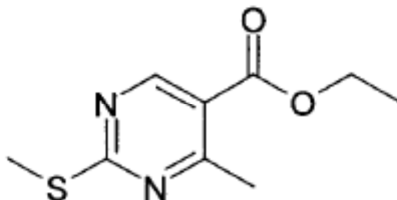
Éster etílico de ácido 2-[1-etoxi-met-(Z)-iliden]-3-oxo-butírico



- 5 El acetoacetato de etilo (600 ml, 4,75 mol, 1 eq) se trata con ortoformiato de trietilo (780 ml, 4,74 mol, 1 eq) y anhídrido acético (900 ml, 9,52 mol, 2 eq) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calienta hasta 120 °C durante 2 h y se monitorea por IPC. Tras completar, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se evapora al vacío. Para posterior purificación, el líquido se destila a 84 °C-120 °C, 0,7-0,4 mbar) para dar el compuesto del título (674 g, 72%) en forma de un líquido amarillo claro;

HPLC (método I): Rt 2.07 min (pureza 94%); LCMS (ESI⁺) (método E): Rt 1.984 min, M+H⁺ 187.1 m/z.

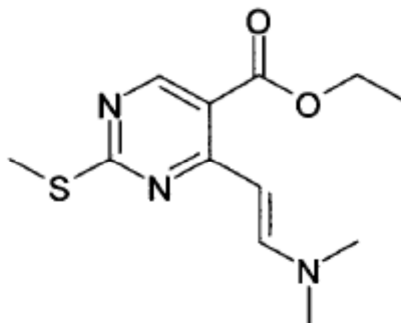
Éster etílico de ácido 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico



- 10 El éster etílico de ácido 2-[1-etoxi-met-(Z)-iliden]-3-oxo-butírico (666 g, 3,58 mol, 1 eq) se disuelve en etanol (3,5 L, 17 eq), se añaden TEA (515 ml, 3,7 mol, 1 eq) y sulfato de S-metil-isotiouonio (560 g, 2,01 mol, 0,6 eq). Agitando vigorosamente la reacción se calienta a reflujo durante 2 h. A 0 °C se añaden 3 L de agua a la mezcla de reacción y la suspensión negra se agita durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se enfría hasta 0 °C y se succiona al vacío. El precipitado se lava con agua y se seca durante 14 h a 35 °C al vacío para dar 612 g (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino;
- 15

HPLC (método I): Rt 3,06 min (pureza 99,9%); LCMS (ESI⁺) (método E): Rt 2,355 min, M+H⁺ 212,3 m/z.

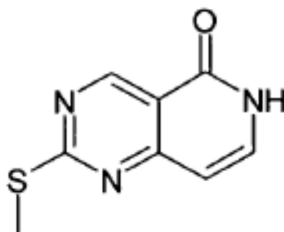
Éster etílico de ácido 4-((E)-2-dimetilamino-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico



- 20 Éster etílico de ácido 4-metil-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (615 g, 2,9 mol, 1 eq) se suspende en DMF (2,8 L) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (780 ml, 2 eq) se añade gota a gota. La reacción se calienta a reflujo durante 1,5 h. Después de completar la reacción, la mezcla se enfría y se suspende en 9 L de una mezcla de hielo y agua. Un precipitado amarillo se succiona al vacío. El precipitado se lava con agua y se seca durante 14 h a 40 °C. Una mezcla de éster etílico de ácido 4-(2-dimetilamino-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico E y Z (745 g, 75 %) se obtiene en forma de un sólido amarillo;

- 25 HPLC (método I): Rt 2,767 min (pureza 78,3%); LCMS (ESI⁺) (método E): Rt 2,158 min, M+H⁺ 268,1 m/z.

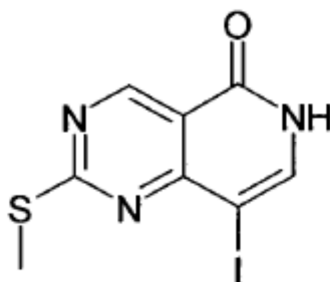
2-Metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



Éster etílico de ácido 4-((E)-2-dimetilamino-vinil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico (316 g, 1,18 mol, 1 eq) se suspende en EtOH (3 L) y se añade acetato de amonio (911 g, 11,82 mol, 10 eq). La suspensión anaranjada se calienta hasta 78 °C. Después de 20 min de reflujo, se obtiene una solución roja casi transparente que comienza a volverse una suspensión roja anaranjada después de 1,5 h de reflujo. La HPLC muestra 85 % de producto. El sistema de calentamiento se apaga y la mezcla de reacción se deja enfriar. La suspensión roja anaranjada se filtra y se lava con etanol, se suspende en 600 ml de agua y se agita durante 60 min. La suspensión se filtra y el precipitado se lava con agua y 150 ml de EtOH. Los cristales rojos anaranjados obtenidos se secan al vacío a 35 °C bajo un flujo de nitrógeno, para dar 174 g (73 %) del compuesto del título;

10 HPLC (método I): Rt 1,837 min (pureza 95,9%); LCMS (ESI⁺) (método E): Rt 1,437 min, M+H⁺ 194 m/z.

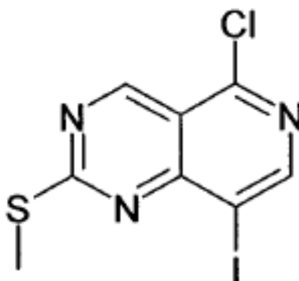
8-Yodo-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



2-Metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (84 g, 0,42 mol, 1 eq) se disuelve en acetonitrilo seco (2,2 L) y se añade carbonato de potasio (116 g, 0,84 mol, 2 eq) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añade N-yodosuccinimida (118 g, 0,53 mol, 1,3 eq) en porciones. La suspensión resultante se calienta hasta 75 °C durante 3 h y se monitorea por HPLC MS. Tras completar, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el precipitado se recolecta por succión. El precipitado se enjuaga con acetonitrilo, luego se suspende en una cantidad mínima de agua y se trata por ultrasonificación. Los sólidos se colectan nuevamente por succión y se secan al vacío a 35 °C para dar el compuesto del título (115 g, 82 %) en forma de cristales de color amarillo pálido;

20 HPLC (método A): Rt 2,48 min (pureza 70,1%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1,687 min, M+H⁺ 319,9 m/z.

5-Cloro-8-yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



8-Yodo-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (208 g, 0,63 mol, 1 eq) se suspende en acetonitrilo y se añade cloruro de benciltriethylamonio (280 g, 1,23 mol, 2 eq). DIPEA (137 ml, 0,81 mol, 1,3 eq) se añade a la suspensión, seguido por adición lenta de cloruro de fosforilo (118 ml, 1,29 mol; 204,62 % molar) en un lapso de 15 min. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 14 h. La suspensión se enfría hasta 30 °C y lentamente se vierte en 3 L de agua helada. La suspensión marrón resultante se agita durante 20 min y se filtra. El precipitado se lava con 2

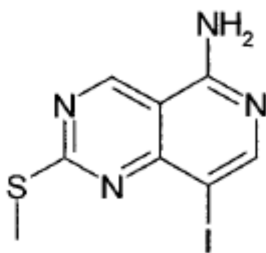
25

L de agua, se retira por succión y se seca a 35 °C bajo un flujo de nitrógeno. El compuesto del título (201 g, 88 %) se obtiene en forma de un sólido marrón pálido;

HPLC (método I): Rt 3,853 min (pureza 97,8%); LCMS (ESI⁺) (método E): Rt 2,695 min, M+H⁺ 338 m/z.

8-Yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamina

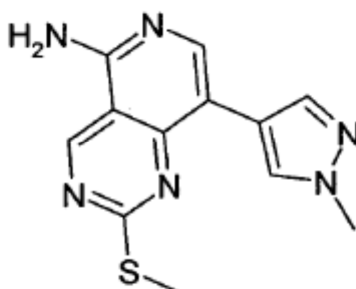
5



10 5-Cloro-8-yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (31 g, 85 mmol, 1 eq) suspendida en dioxano (220 ml) se trata con una solución al 32% de amoníaco (106 ml, 30 eq) y se calienta en un recipiente cerrado a 100 °C durante 15 minutos. A temperatura ambiente, los sólidos se retiran por succión, se lavan con agua y se secan durante 14 h a 35 °C al vacío. El compuesto del título (21,2 g, 59 %) se obtiene en forma de sólido amorfo blanquecino;

HPLC (método A): Rt 2,36 min (pureza 82,2%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1,42 min, M+H⁺ 318,9 m/z.

8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamina

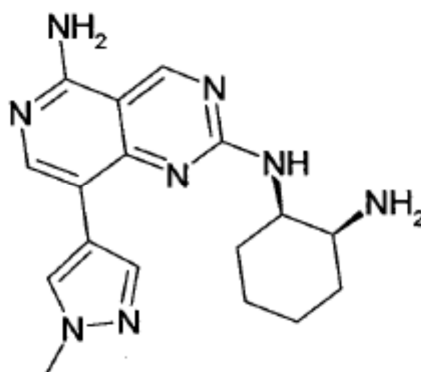


Procedimiento A:

15 Un vial de microondas se carga con 8-yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamina (1 eq.), ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1,50 eq.), acetato de paladio (II) (47% de Pd) (5 % molar), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (10% molar), carbonato de potasio (3 eq.), etilenglicoldimetiléter (1 mL/mmol), agua (0,5 ml/mmol) y se desgasifica durante 5 min. La suspensión se calienta a 150 °C durante 45 min bajo irradiación de microondas y se monitorea por HPLC MS. Tras completar, la suspensión se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra sobre un taco de Celite y se lava con metanol. El filtrado se concentra al vacío. El material crudo se purifica por cromatografía flash. El compuesto del título (99% de rendimiento) se obtiene en forma de un sólido anaranjado.

20

N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina ("A1")



5 8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamina (245 mg, 0,68 mmol, 1 eq) se trata con cis-1,2-ciclohexanodiamina (824 ml, 6,8 mmol, 10 eq) y se agita durante 5,5 h a 150 °C. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetonitrilo y se purifica por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (180 mg, 78 %) en forma de un sólido marrón.

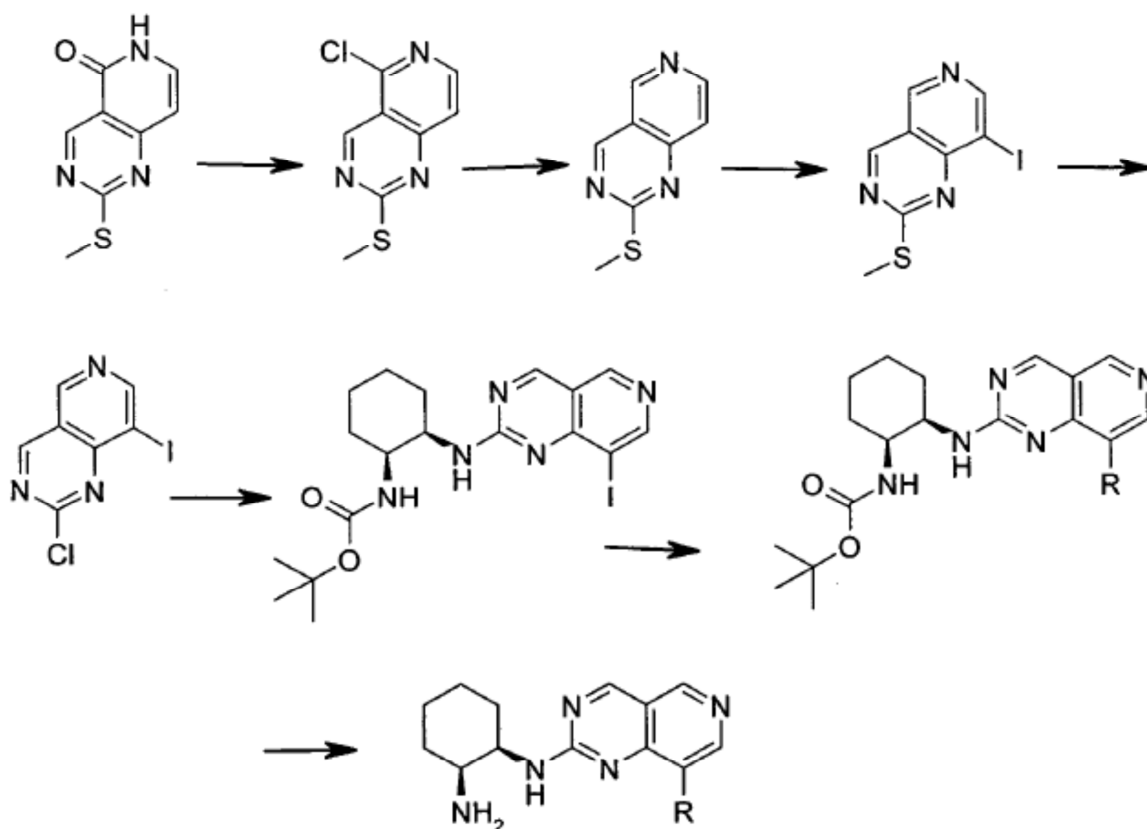
Se obtiene la mezcla de los dos cis-enantiómeros.

Los enantiómeros se separan por HPLC quiral.

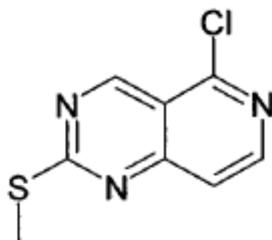
Enantiómero 1 (el compuesto que se eluye primero de la columna):

10 HPLC (método A): Rt 2,24 min (pureza 98%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1,243 min., MH⁺ 339,20; sal de HCl: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,35 – 9,23 (m, 1H), 8,60 – 8,37 (m, 1 H), 8,34 – 8,21 (m, 2H), 8,08 – 7,97 (m, 1H), 7,29 – 7,03 (m, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 6,52 – 6,43 (m, 1 H), 3,98 – 3,90 (m, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,19 – 3,13 (m, 1 H), 2,55 (q, J=7.1, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,62 – 1,54 (m, 2H), 1,42 – 1,31 (m, 2H).

Ruta de síntesis general para la preparación de derivados de des-amino-piridopirimidina:



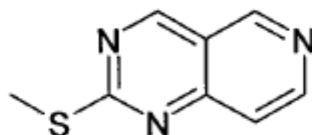
5-Cloro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



- 5 2-Metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (72 g, 0,37 mol, 1 eq) se suspende en cloruro de fosforilo (420 ml) y se calienta a reflujo durante 1,5 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora al vacío. Al residuo, se añaden 450 ml de agua helada y se agita durante un rato. El sólido se filtra al vacío y se seca durante 14 h a 40 °C al vacío. El compuesto del título (54 g, 63 %) se obtiene en forma de un sólido marrón claro;

HPLC (método A): Rt 2,57 min (pureza 98,7%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1,95 min, M+H⁺ 212,1 m/z.

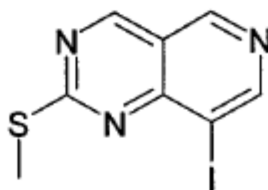
2-Metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



- 10 Un vial de microondas se carga con 5-cloro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (1 g, 4,66 mmol, 1 eq) disuelta en MeOH (18 ml) y se añaden paladio-carbón activado (10% Pd, 452 mg, 0,42 mmol, 0,1 eq), formiato de amonio (606 mg, 9,33 mmol, 2 eq). La suspensión se calienta dos veces a 100 °C durante 1 h bajo irradiación de microondas y se monitorea por HPLC. Tras completar, la suspensión se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra sobre un taco de Celite por succión y el solvente se elimina al vacío. El precipitado se disuelve en DCM/MeOH, se absorbe en gel de sílice y se purifica por cromatografía flash (n-heptano → n-heptano/acetato de etilo 1 :3) para dar el compuesto del título (826 mg, 54 %) en forma de sólido blanco;
- 15

HPLC (método A): Rt 2,15 min (pureza 100%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1,06 min, M+H⁺ 178,1 m/z.

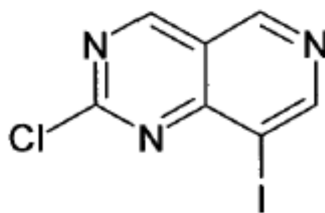
8-Yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



- 20 2-Metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (17 g, 96 mmol, 1 eq.) se suspenden en N,N-dimetilformamida (340 ml, 4,37 mol, 46 eq.). Ácido trifluoroacético (9 ml, 115 mmol, 1,2 eq.) y N-yodosuccinimida (22 g, 97 mmol, 1 eq.) se añaden a la mezcla de reacción y se agitan a 50 °C durante 4 d. Otra porción de NIS (4,3 g, 19 mmol, 0,2 eq) se añade y la agitación a 50 °C se continúa durante 3 d. Tras completar, la mezcla de reacción se vierte en agua y se añade solución diluida de tiosulfato de sodio. Después de 20 min, la suspensión se vuelve violeta. Los sólidos se filtran por succión, se lavan con agua. El residuo se disuelve, se transfiere a un recipiente de fondo redonda y se concentra al vacío. El residuo luego se seca al vacío para obtener el compuesto del título (30 g, 85 %) en forma de un sólido amarillo;
- 25

HPLC (método A): Rt 2,60 min (pureza 100%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 2,02 min, M+H⁺ 304 m/z.

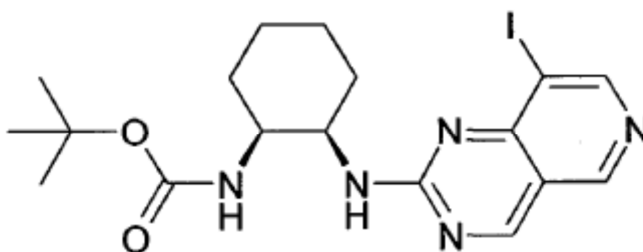
2-Cloro-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina



5 8-Yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (2,40 g, 7,34 mmol, 1 eq.) se suspende en acetonitrilo (56,00 ml). A 0 °C se añade DCM (72 ml, 1,13 mol, 153 eq.) que torna la suspensión en una solución transparente. Se añade cloruro de sulfurilo (6 ml, 73,40 mmol, 10 eq.) que da como resultado una precipitación inmediata. La suspensión se agita durante 2 h a 0 °C. El precipitado se filtra, se lava con acetonitrilo y se seca al vacío a 50 °C por 1 h. Se obtiene 2-cloro-8-yodo-pirido-[4,3-d]pirimidina (1,86 g; 6,38 mmol) en forma de sólido naranja;

HPLC (método A): Rt 2,45 min (pureza 100%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1.75 min, M+H⁺ 291.9 m/z.

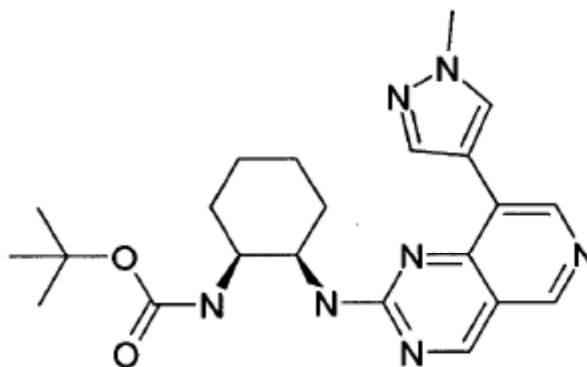
Éster ter-butilico de ácido [(1S,2R)-2-(8-Yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico



10 2-Cloro-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina (2,26 g, 7,24 mmol, 1 eq.) se disuelve en trietilamina (1,51 ml, 10,86 mmol, 1,5 eq.) y etanol (4,82 ml, 82,68 mmol, 11,4 eq.). Se adiciona éster ter-butilico de ácido ((1S, 2R)-2-amino-ciclohexil)-carbámico (1,86 g, 8,69 mmol, 1,2 eq.) a la mezcla de reacción que se calienta durante 5 minutos a 120 °C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se evapora al vacío, se disuelve en acetato de etilo y se somete a sonicación. Los sólidos (cloruro de trietilamonio) se retiran mediante succión. El filtrado se evapora al vacío. El residuo obtenido se suspende en acetato de etilo y se filtra sobre un taco de gel de sílice funcionalizado con amino. El filtrado se evapora al vacío para dar el compuesto del título (2,17 g, 50 %) en forma de un sólido naranja;

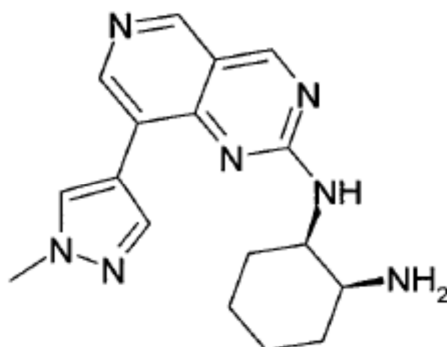
HPLC (método A): Rt 2,49 min (pureza 99,6%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1,95 min, M+H⁺ 470,1 m/z.

Éster ter-butilico de ácido {(1S,2R)-2-[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}carbámico



20 Se realiza el acoplamiento de Suzuki haciendo reaccionar éster ter-butilico de ácido [(1S,2R)-2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico con ácido 1-metilpirazol-4-borónico de manera análoga al "procedimiento A". El compuesto del título (rendimiento de 41,6%) se obtiene en forma de un sólido amarillo.

(1R,2S)-N-[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il] ciclohexan-1,2-diamina clorhidrato ("A2")



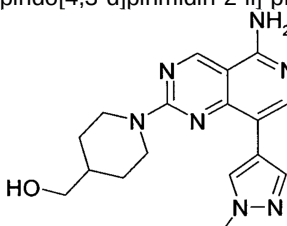
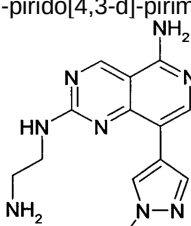
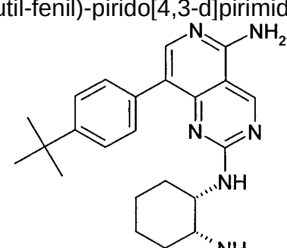
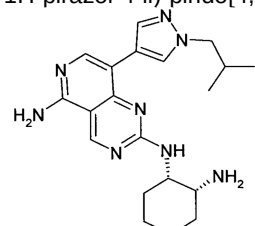
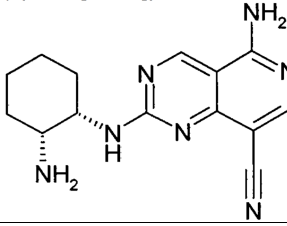
El éster ter-butilico de ácido {(1S,2R)-2-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (18,8 mg, 0,044 mmol, 1 eq.) se disuelve en acetato de etilo (1,0 ml) y se añade solución de HCl (1 N, 222 µl, 0,222 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 4 h a 40 °C. El acetato de etilo se elimina por un flujo de nitrógeno. La solución acuosa restante se diluye con agua y se liofiliza para dar el compuesto del título (15 mg, 94 %) en forma de un sólido amarillo;

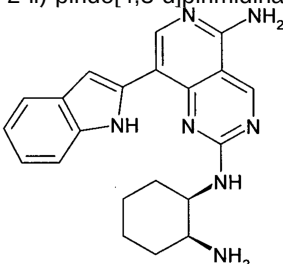
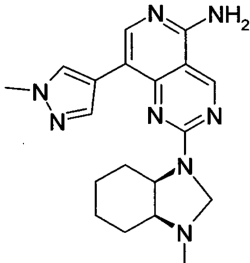
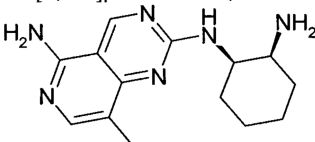
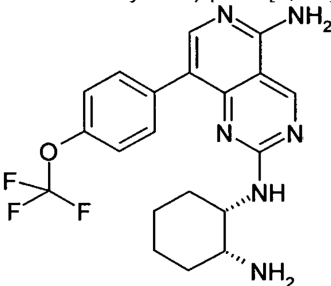
HPLC (método A): Rt 2,28 min (pureza 100,0%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1,21 min, M+H⁺ 324,3 m/z;

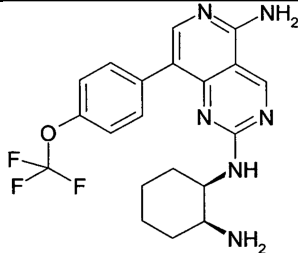
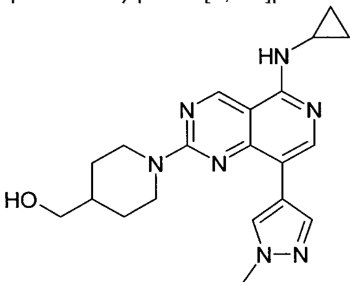
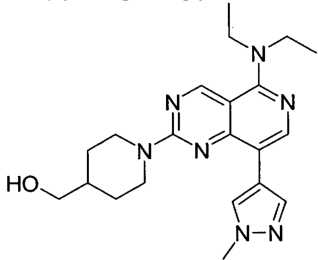
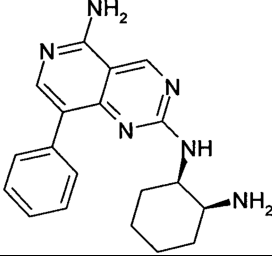
HPLC (método A): Rt 2,28 min (pureza 100%); LCMS (ESI⁺) (Método G): Rt 1,241 min., MH⁺ 324.20; sal de HCl: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9,66-9,54 (m, 1 H), 9,44-9,29 (m, 1 H), 9,29-9,00 (m, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,70-8,45 (m, 1 H), 8,34 (s, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H), 4,56-4,49 (m, 1 H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (s, 1 H), 2,11- 1,94 (m, 2H), 1,84 – 1,62 (m, 4H), 1,57 – 1,41 (m, 2H).

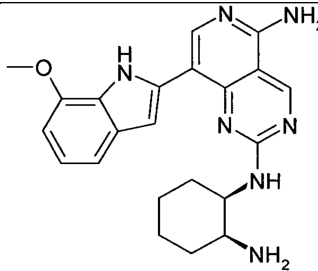
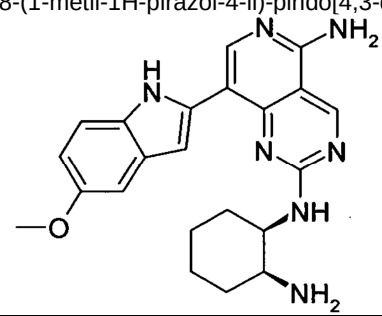
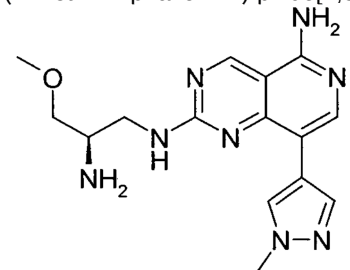
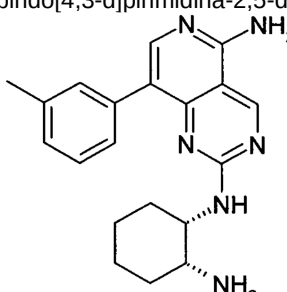
Una reacción análoga da los siguientes compuestos:

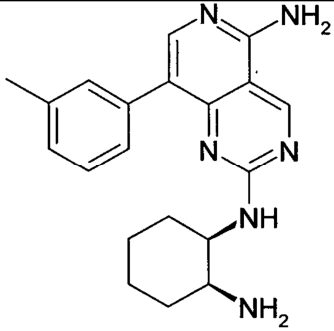
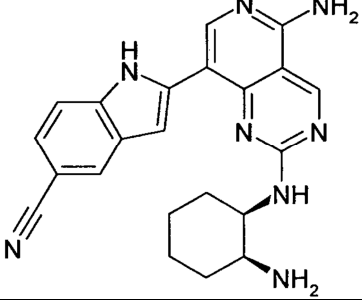
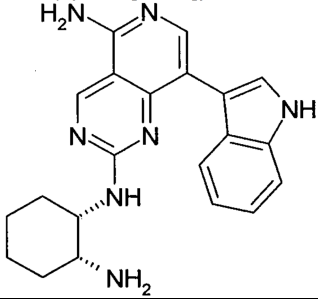
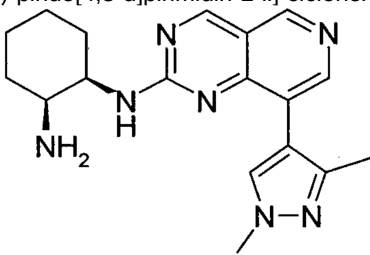
No.	Nombre y/o estructura
"A3"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(3-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
	HPLC (método A): Rt 2.31 min (pureza 100%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1.350 min., MH⁺ 402.20; sal de HCl: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.96 -8.87 (m, 1H), 8.55 -8.33 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.02 -8.02 (m, 1H), 7.99 -7.90 (m, 2H), 7.82 -7.75 (m, 1H), 7.74 -7.66 (m, 2H), 3.58 -3.45 (m, 2H), 1.88 -1.61 (m, 4H), 1.60 -1.50 (m, 2H), 1.48 -1.35 (m, 1H), 1.33 -1.16 (m, 1H)
"A4"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina Enantiómero 2 (el compuesto que se eluye segundo de la columna)
	HPLC (método A): Rt 2.27 min (pureza 98%); LCMS (ESI⁺) (método G): Rt 1.271 min., MH⁺ 339.20; sal de HCl: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.35 -9.23 (m, 1H), 8.60 -8.37 (m, 1H), 8.34 -8.21 (m, 2H), 8.08 -7.97 (m, 1H), 7.29 -7.03 (m, 1H), 7.00 -6.86 (m, 2H), 6.52 -6.43 (m, 1H), 3.98 -3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.19 -3.13 (m, 1H), 2.55 (q, J=7.1, 2H), 1.72 -1.63 (m, 2H), 1.62 -1.54 (m, 2H), 1.42 -1.31 (m, 2H)

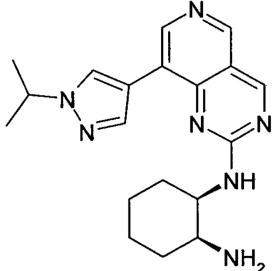
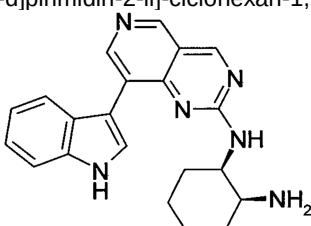
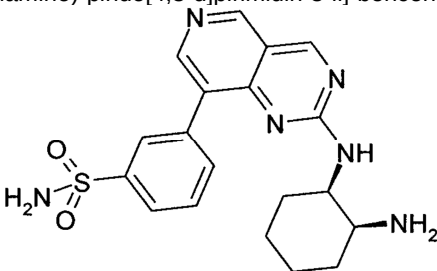
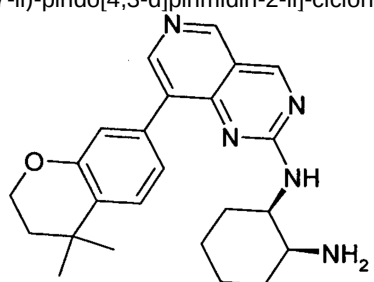
No.	Nombre y/o estructura
"A5"	{1-[5-Amino-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-metanol 
	HPLC (Método J): Rt 1.82 min (pureza 97%); LCMS (ESI+) (Método G): Rt 1.363 min., MH+ 340.20; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.89 - 4.75 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.00 (td, J=12.7, 2.7, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (td, J=6.4, 3.5, 1H), 1.21 - 1.08 (m, 2H)
"A6"	N2-(2-Amino-etil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.20 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.060 min., MH+ 285.20; sal de HCl: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.73 - 9.57 (m, 1H), 9.05 - 8.76 (m, 2H), 8.68 - 8.59 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 3H), 3.75 (q, J=6.1, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H)
"A7"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(4-tert-butil-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método J): Rt 2.236 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.790 min., MH+ 391.30
"A8"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método J): Rt 1.89 min (pureza 97%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.526 min., MH+ 381.30; sal de HCl: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.74 - 9.66 (m, 1H), 9.05 - 8.94 (m, 2H), 8.49 (d, J=7.3, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 0.90 - 0.84 (m, 6H)
"A9"	5-Amino-2-(cis-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidina-8-carbonitrilo 
	HPLC (método J): Rt 1.526 min (pureza 56%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.209 min., MH+ 284.10; sal de formiato: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.39 - 9.28 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 - 7.90 (m, 4H), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.78-7.54 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 4H), 1.42 - 1.31 (m, 2H)

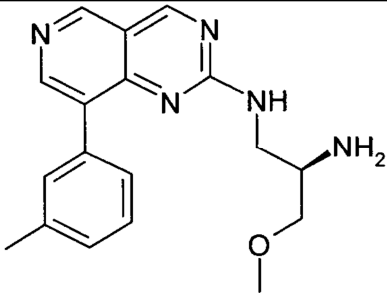
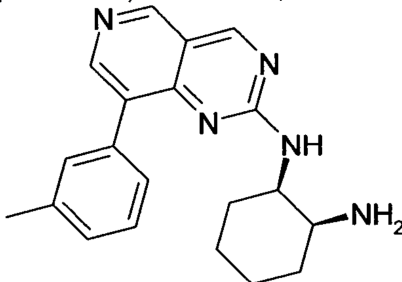
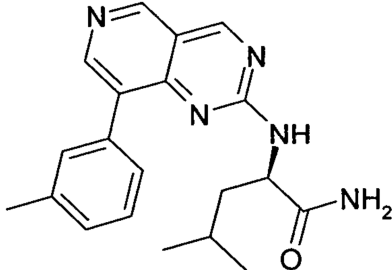
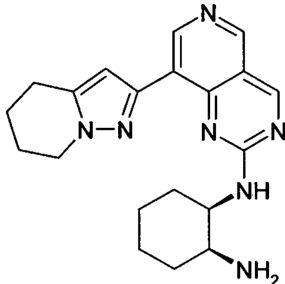
No.	Nombre y/o estructura
"A10"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.40 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.636 min., MH+ 374.20: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1.62 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 6.90 (m, 3H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 1.87 - 1.27 (m, 8H)
"A11"	2-((cis)-3-Metil-octahidro-benzoimidazol-1-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-llamina  Enantiómero 2 (el compuesto que se eluye segundo de la columna)
	HPLC (método A): Rt 2.28 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.221 min., MH+ 365.20: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.33 (d, J=6.4, 1H), 8.48 - 8.25 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 1H), 7.09 - 6.91 (m, 2H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 3H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 3H), 2.20 - 1.89 (m, 2H), 1.73 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.19 (m, 4H)
"A12"	N2-(cis2-Amino-ciclohexil)-8-metil-pirido-[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.24 min (pureza 94%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.295 min., MH+ 273.20; sal de HCl
"A13"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-(4-trifluoromethoxy-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina  Enantiómero 1 (el compuesto que se eluye primero de la columna)
	HPLC (método A): Rt 2.40 min (pureza 99%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.715 min., MH+ 419.20; Sal de HCl: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.68 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.46 (d, J=6.4, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.2, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)
"A14"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-(4-trifluoromethoxy-fenil)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina

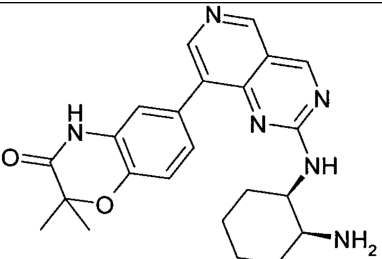
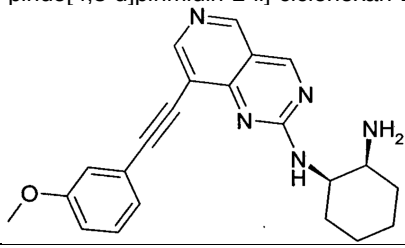
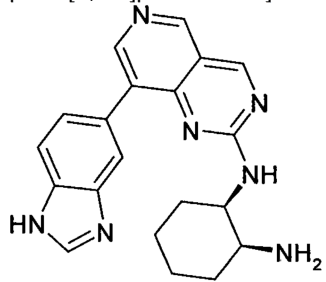
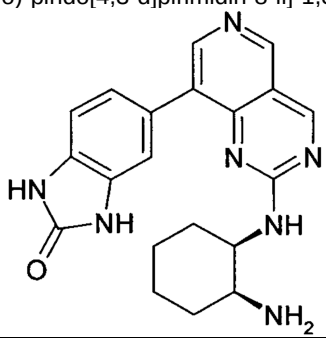
No.	Nombre y/o estructura
	 Enantiómero 2 (el compuesto que se eluye segundo de la columna)
	HPLC (método A): Rt 2.40 min (pureza 99%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.712 min., MH+ 419.20; sal de HCl: ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.68 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.46 (d, J=6.4, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.2, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), .93 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)
"A15"	{1-[5-Ciclopropilamino-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-metanol 
	HPLC (método J): Rt 1.94 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.515 min., MH+ 380.20; sal de HCl
"A16"	{1-[5-Dietilamino-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-metanol 
	HPLC (método J): Rt 2.03 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.588 min., MH+ 396.30; sal de HCl
"A17"	N2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexil)-8-fenil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.32 min (pureza 96%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.468 min., MH+ 335.20; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 - 7.58 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.6, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 4H), 3.83 (s, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 1.78 - 1.45 (m, 6H), 1.43 - 1.22 (m, 2H)
"A18"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(7-methoxy-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina

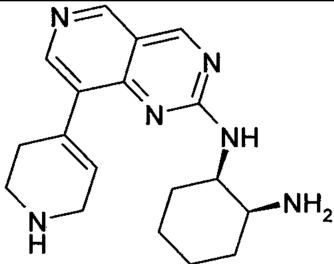
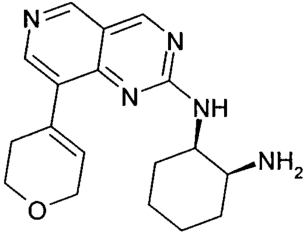
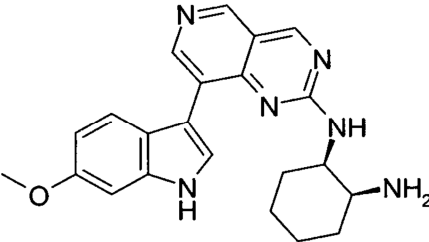
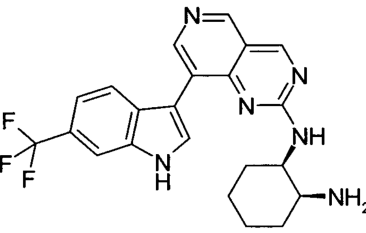
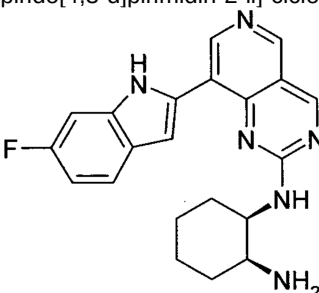
No.	Nombre y/o estructura
	
	HPLC (método A): Rt 2.39 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.669 min., MH+ 404.20; sal de formiato: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.44 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 - 8.02 (m, 2H), 7.98 - 7.73 (m, 3H), 7.14 (d, J=7.6, 2H), 6.95 (t, J=7.8, 1H), 6.69 (d, J=7.7, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H)
"A19"	N2-((R)-2-Amino-3-metoxi-propil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.36 min (pureza 98%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.591 min., MH+ 404.30; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.80 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 3H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 1.88 - 1.54 (m, 6H), 1.50 - 1.31 (m, 2H)
"A20"	N2-((R)-2-Amino-3-metoxi-propil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método J): Rt 1.51 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.146 min., MH+ 329.20; sal de HCl: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.89 - 9.58 (m, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 1H), 8.49 - 7.99 (m, 3H), 4.39 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 3H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 3H)
"A21"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-m-tolil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina  Enantiómero 1 (el compuesto que se eluye primero de la columna)
	HPLC (método A): Rt 2.33 min (pureza 98%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.542 min., MH+ 349.20; sal de HCl: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.66 (s, 1H), 9.21 - 8.87 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J=6.5, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.6, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H)
"A22"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-m-tolil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina

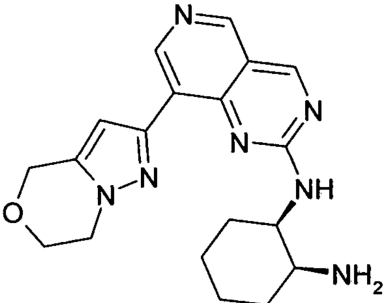
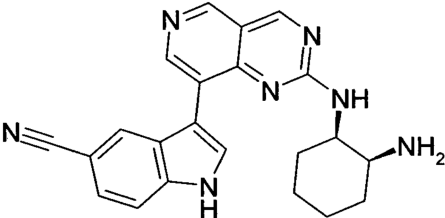
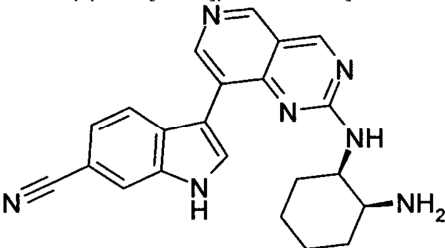
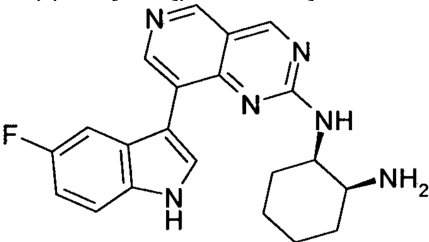
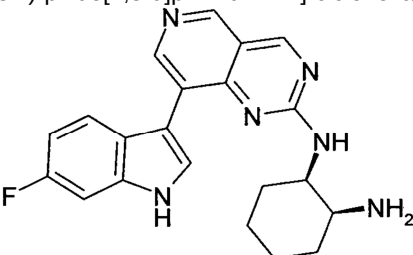
No.	Nombre y/o estructura
	 Enantiómero 2 (el compuesto que se eluye segundo de la columna)
	HPLC (método A): Rt 2.33 min (pureza 99%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.541 min., MH+ 349.30; Sal de HCl: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.66 (s, 1H), 9.21 - 8.87 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J=6.5, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.6, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H)
"A23"	2-[5-Amino-2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-1H-indol-5-carbonitrilo 
	HPLC (método A): Rt 2.37 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.657 min., MH+ 399.20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.18 (s, 1H), 9.47 - 9.26 (m, 2H), 8.66 - 8.54 (m, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 1.09 - 0.87 (m, 4H)
"A24"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina 
	HPLC (método J): Rt 1.93 min (pureza 89%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.560 min., MH+ 374.20; sal de HCl: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.94 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.01 - 8.90 (m, 1H), 8.43 (d, J=6.7, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 4H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 1.91 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 3H)
"A25"	cis-N-[8-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.21 min (pureza 98%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.216 min., MH+ 338.20; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.27 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 4H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H)

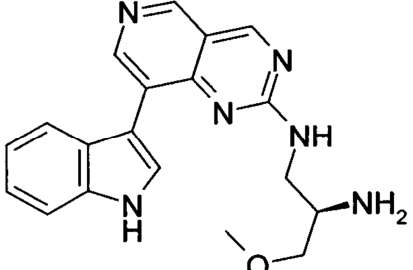
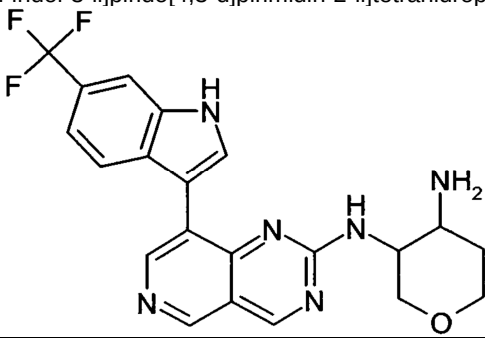
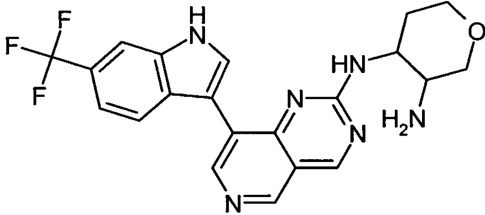
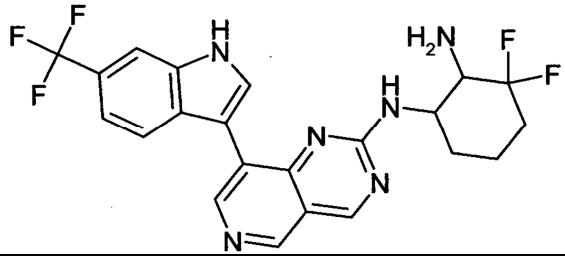
No.	Nombre y/o estructura
"A26"	(1S,2R)-N-[8-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.31 min (pureza 98%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.430 min., MH+ 352.20; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.56 (s, 1H), 9.31 - 9.28 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 4.66 - 4.51 (m, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 8H)
"A27"	(1S,2R)-N-[8-(1H-Indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método J): Rt 1.87 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.439 min., MH+ 359.20; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.54 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 7.86 (d, J=8.0, 1H), 7.55 (d, J=7.7, 1H), 7.48 (d, J=8.0, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 1.81 - 1.42 (m, 6H), 1.37-1.19 (m, 2H)
"A28"	3-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-bencenosulfonamida 
	HPLC (método A): Rt 2.27 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.237 min., MH+ 399.10; sal de HCl
"A29"	(1S,2R)-N-[8-(4,4-Dimetil-croman-7-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.37 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.657 min., MH+ 404.30; sal de HCl: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.36 (s, 1H), 9.09 - 9.03 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.21 7.16 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 6H)
"A30"	(R)-3-Metoxi-N1-(8-m-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-propano-1,2-diamina

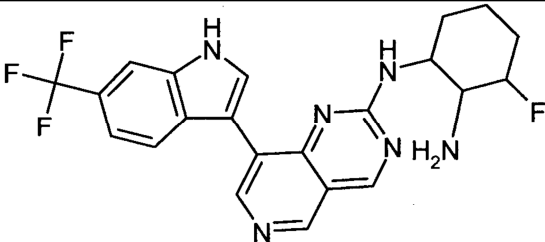
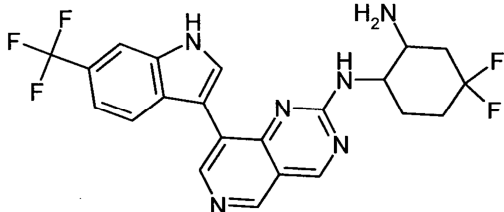
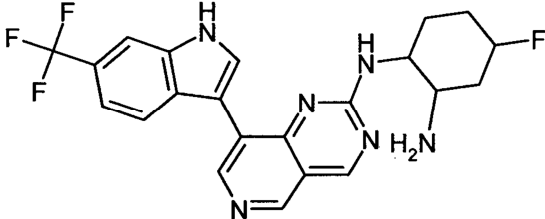
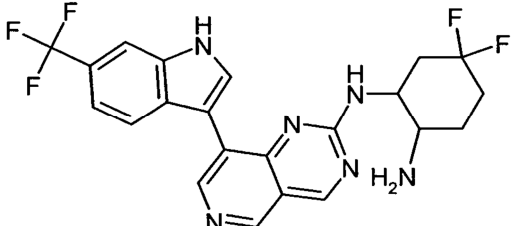
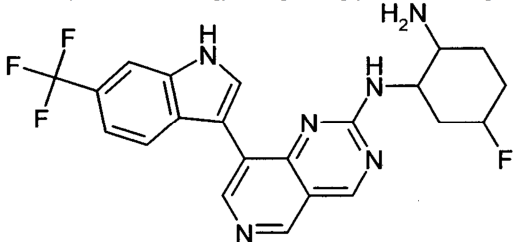
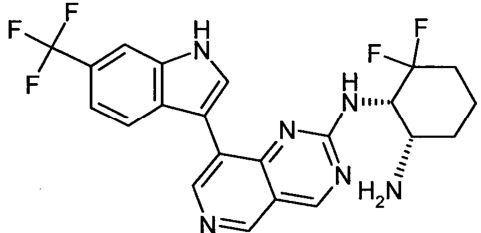
No.	Nombre y/o estructura
	
	HPLC (método A): Rt 2.29 min (pureza 99%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.341 min., MH+ 324.20; sal de HCl: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.52 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22 - 8.16 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.8, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
"A31"	(1S,2R)-N-(8-m-Tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.33 min (pureza 99%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.478 min., MH+ 334.20; sal de HCl: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.59 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.93 (d, J=6.5, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.6, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.54 (m, 4H), 1.47 - 1.31 (m, 2H)
"A32"	Amida de ácido (R)-4-metil-2-(8-m-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-pentanoico 
	HPLC (método A): Rt 2.41 min (pureza 99%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.696 min., MH+ 350.20; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.2, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.6, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 3H), 0.88 (d, J=6.4, 3H), 0.81 (d, J=6.3, 3H)
"A33"	(1S,2R)-N-[8-(4,5,6,7-Tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.28 min (pureza 91%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.421 min., MH+ 364.30; sal de HCl
"A34"	6-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

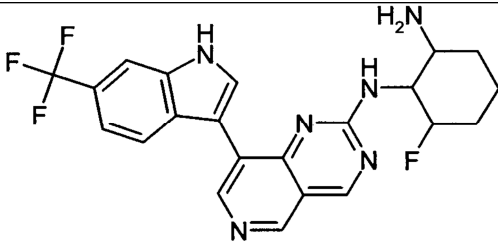
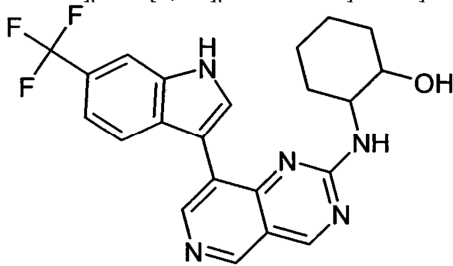
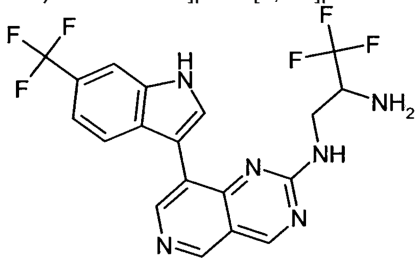
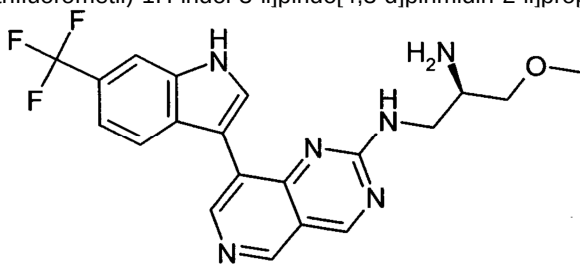
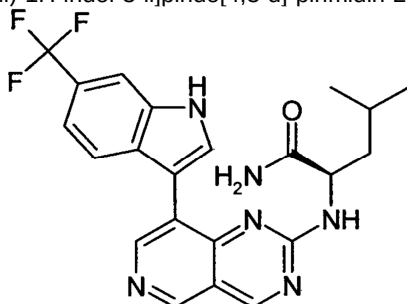
No.	Nombre y/o estructura
	
	HPLC (método A): Rt 2.32 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.473 min., MH+ 419.20; sal de HCl
"A35"	(1S,2R)-N-[8-(3-Metoxi-feniletinil)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.40 min (pureza 98%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.695 min., MH+ 374.20; sal de HCl
"A36"	(1S,2R)-N-[8-(1H-Benzoimidazol-5-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.17 min (pureza 88%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.082 min., MH+ 360.20; sal de HCl: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13-7.73 (m, 5H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 1.93 -1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.49 (m, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 2H)
"A37"	5-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona 
	HPLC (método A): Rt 2.23 min (pureza 99%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.227 min., MH+ 376.10; sal de HCl: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.90 - 10.84 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.02 (d, J=6.2, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.39 (dd, J=8.1, 1.7, 1H), 7.07 (d, J=8.1, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.53 (m, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 3H)
"A38"	(1S,2R)-N-[8-(1,2,3,6-Tetrahidro-piridin-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

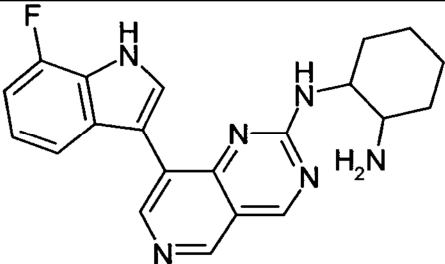
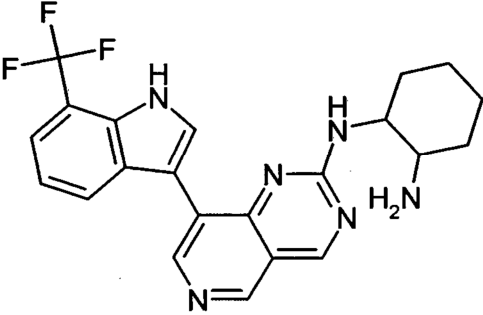
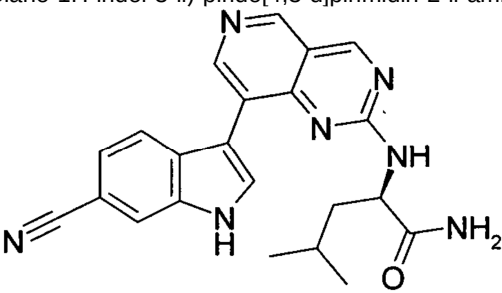
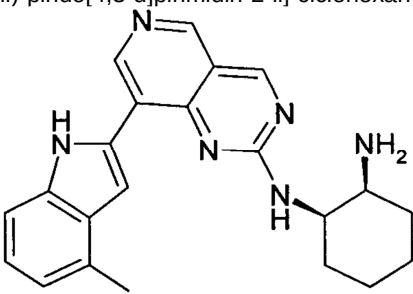
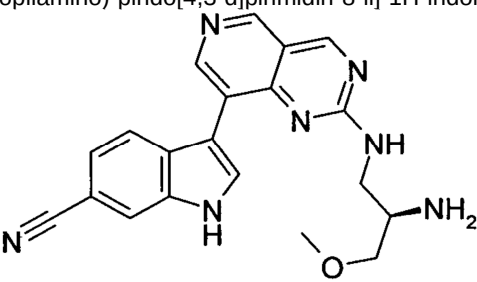
No.	Nombre y/o estructura
	
	HPLC (método J): Rt 1.29 min (pureza 68%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.140 min., MH+ 325.20; sal de HCl
"A39"	(1S,2R)-N-[8-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método J): Rt 1.63 min (pureza 94%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.340 min., MH+ 326.20; sal de HCl
"A40"	(1S,2R)-N-[8-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método J): Rt 1.85 min (pureza 64%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.432 min., MH+ 389.20
"A41"	(1S,2R)-N-[8-(6-Trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	no hay datos de HPLC; LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.642 min., MH+ 427.20; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.96 - 11.77 (m, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.5, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 4H), 1.39 - 1.09 (m, 4H)
"A42"	(1S,2R)-N-[8-(6-Fluoro-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.31 min (pureza 92%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.376 min., MH+ 377.10; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.94 - 11.23 (m, 1H), 9.80 - 8.56 (m, 1H), 8.40 - 7.60 (m, 4H),

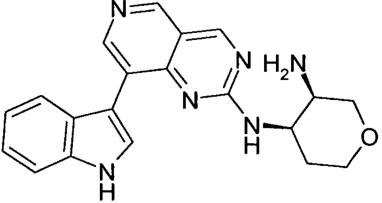
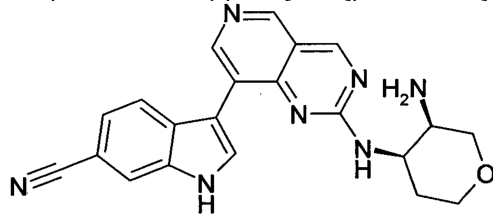
No.	Nombre y/o estructura
	7.57 - 7.07 (m, 3H), 6.93 - 5.70 (m, 2H), 4.72 - 3.98 (m, 1H), 3.80 - 3.49 (m, 1H), 1.93 - 0.96 (m, 8H)
"A43"	(1S,2R)-N-[8-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	HPLC (método A): Rt 2.24 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.264 min., MH+ 366.10; sal de HCl: ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 9.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.01 - 8.95 (m, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.91 (d, J=3.1, 2H), 4.61 - 4.35 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 3.79 - 3.53 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 4H), 1.53 - 1.41 (m, 2H)
"A44"	3-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-5-carbonitrilo 
	HPLC (método J): Rt 1.84 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.379 min., MH+ 384.20
"A45"	3-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo 
	HPLC (método J): Rt 1.85 min (pureza 100%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.399 min., MH+ 384.30
"A46"	(1S,2R)-N-[8-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	LCMS (ESI+) (Método G): Rt 1.455 min., MH+ 377.20
"A47"	(1S,2R)-N-[8-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 

No.	Nombre y/o estructura
	LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.469 min., MH+ 377.20; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.61 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.94 - 8.86 (m, 3H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.57 (d, J=7.6, 1H), 7.26 (dd, J=9.9, 2.4, 2H), 6.94 (td, J=9.3, 2.5, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 4H)
"A48"	(R)-N1-[8-(1H-Indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-3-metoxi-propano-1,2-diamina 
	HPLC (método J): Rt 1.68 min (pureza 63%); LCMS (ESI+) (método G): Rt 1.288 min., MH+ 349.00
"A49"	cis-N3-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]tetrahidropiran-3,4-diamina 
	Sólido color naranja, LCMS (ESI+) (Método G), Rt 1.49 min., MH+ 429.2; ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 11.90 (s, 1H), 9.36 - 9.32 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.90 - 8.86 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H)
"A50"	cis-N4-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]tetrahidropiran-3,4-diamina 
"A51"	cis-3,3-Difluoro-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina 
"A52"	cis-3-Fluoro-N 1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina

No.	Nombre y/o estructura
	
"A53"	cis-4,4-Difluoro-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina 
"A54"	cis-4-Fluoro-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina 
"A55"	cis-4,4-Difluoro-N2-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina 
"A56"	cis-4-Fluoro-N2-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina 
"A57"	(1S,2S)-3,3-Difluoro-N2-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina 
"A58"	cis-3-Fluoro-N2-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina

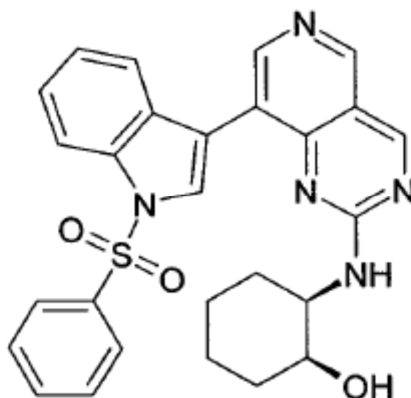
No.	Nombre y/o estructura
	
"A59"	cis-2-[[8-[6-(Trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]amino]ciclohexanol 
"A60"	3,3,3-Trifluoro-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]propano-1,2-diamina 
"A61"	(2R)-3-Metoxi-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]propano-1,2-diamina 
	Sólido amarillo, HPLC: (Método J) 100%; Rt 2.003 min; LCMS (ESI+) (Método G) Rt 1.48 min, MH+ 417.1; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.90 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.4, 1H), 7.94 (t, J=5.8, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 1.61 (s, 2H)
"A62"	(2R)-4-Metil-2-[[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]amino]pentanamida 
	Sólido amarillo, HPLC: (Método J) 100%; Rt 2.416 min. ; LCMS (ESI+) (Método E) Rt 1.78 min, MH+ 443.2; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.92 - 11.89 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.99 - 8.95 (m, 2H), 8.44 (d, J=2.6, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.38 (dd, J=8.5, 1.7, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.2, 3H), 0.80 (d, J=6.3, 3H)
"A63"	cis-N2-[8-(7-Fluoro-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina

No.	Nombre y/o estructura
	
	sólido color naranja; LCMS (ESI+) (Método G): Rt 1.44 min, MH+ 377.2; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.03 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 1.78 - 1.51 (m, 6H), 1.50 - 1.26 (m, 4H)
"A64"	N2-[8-[7-(Trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina 
"A65"	Amida de ácido (R)-2-[8-(6-Ciano-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il-amino]-4-metil-pentanoico 
	sólido amarillo; HPLC: (Método J) 100%; Rt2.116 min. LCMS (ESI+) (MétodoG) Rt 1.58 min, MH+ 400.2; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.10 - 11.98 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.6, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 3H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 0.87 (d, J=6.2, 3H), 0.78 (d, J=6.3, 3H)
"A66"	(1S,2R)-N-[8-(4-Metil-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina 
	sólido color beige; HPLC: (Método J) 100%; Rt 2.32 min, LCMS (ESI+) (Método G): Rt 1.35 min, MH+ 373.2
"A67"	3-[2-((R)-2-Amino-3-metoxi-propilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo 

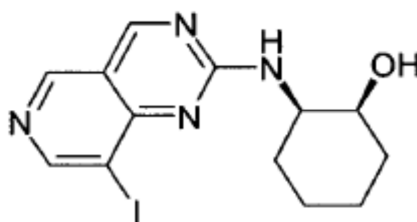
No.	Nombre y/o estructura
	sólido amarillo, HPLC: (Método J) 100%; Rt 1.706 min. LCMS (ESI+) (Método G) Rt 1.24, MH+ 374.2; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.03 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.89 - 7.66 (m, 1H), 7.40 (dd, J=8.4, 1.5, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.15-3.03 (m, 3H)
"A68"	(3R,4R)-N4-[8-(1H-Indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-tetrahidro-piran-3,4-diamina 
	Polvo amarillo LCMS(ESI+) (Método G): Rt 1.26 min, MH+ 361.0
"A69"	3-[2-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo 
	sólido amarillo, LCMS (ESI+) (Método G) Rt 1.25 min, MH+ 386.1; ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 12.14 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.3, 1H), 7.80 (d, J=7.2, 1H), 7.46 (dd, J=8.3, 1.5, 1 H), 4.11 - 4.02 (m, 1 H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 1.97 -1.84(m,1H), 1.73-1.64 (m, 1H)

Ejemplos 70 y 71

- 5 Enantiómero 1 de (cis)-2-[8-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanol ("A70") y enantiómero 2 de (cis)-2-[8-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanol ("A71");



Preparación de intermediario cis-2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol



- 10 2-Cloro-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina (500.00 mg; 1.098 mmol; 1.00 eq.), cis-2-amino-ciclohexanol clorhidrato (166.47 mg; 1.098 mmol; 1.00 eq.), etanol (2.00 ml) y trietilamina (456.55 ml; 3.294 mmol; 3.00 eq.) se llevaron a un

recipiente y fueron sellados con un septo. Por microondas la mezcla de reacción fue calentada esta vez durante 10 min. a 120°C. El solvente fue retirado al vacío. El producto fue purificado mediante cromatografía flash y da 107 mg (26%) del compuesto del título en forma de un polvo amorfo amarillo; HPLC (Método A) Rt 2.36 min.; HPLC MS (Método G): (M+H) 371; Rt 1.519 min.

5 "A70" y "A71":

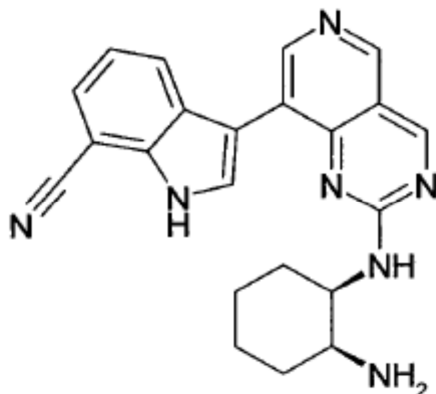
10 cis-2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol (117.30 mg; 316.86 mmol; 1.0 eq.), éster pinacólico de ácido 1-(fenilosulfonil)indol-3-borónico, 97% (188.00 mg; 0.476 mmol; 1.50 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (3.60 mg; 16.035 mmol; 0.05 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (13.00 mg; 31.666 mmol; 0.10 eq.), carbonato de potasio (129.00 mg; 0.933 mmol; 2.95 eq.), éter dimetílico de etilenglicol (3.30 ml; 31.857 mmol; 100.54 eq.) y agua (1.10 ml; 61.043 mmol; 192.65 eq.) se llevaron a un recipiente de microondas, se selló con un septo y se purgó con nitrógeno, y se calentó durante 45 min. a 150°C. El producto fue purificado mediante cromatografía flash y los enantiómeros fueron separados por medio de SFC (Chiralpak AS-H con solvente CO₂ + 25% MOH + 0,5% DEA).

15 "A70" eluye primero de la columna. Después de la evaporación del solvente, el producto da 43 mg (27%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo color beige; HPLC (Método A): Rt 2.65 min.; HPLC MS (Método J): (M+H) 500.2; Rt 2.012 min.

"A71" eluye segundo de la columna para dar 64 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo color beige; HPLC (Método A) Rt 2.67 min.; HPLC MS (Método J): (M+H) 500.2; Rt 2.009 min.

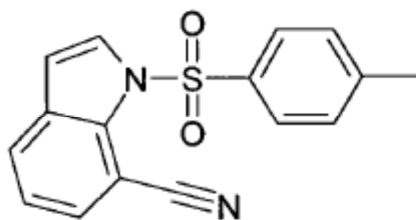
Ejemplo 72

3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-7-carbonitrilo ("A72")



20

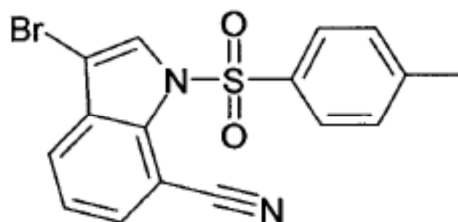
72.1



25 1H-Indol-7-carbonitrilo, 97% (1.00 g; 6.823 mmol; 1.000 eq.) fue disuelto en tolueno (20.00 ml; 188.843 mmol; 27.676 eq.). Se adicionó hidrosulfato de tetra-n-butilamonio (347.52 mg; 1.024 mmol; 0.150 eq.). Se adicionó solución de hidróxido de sodio al 32% (20.00 ml; 216.016 mmol; 31.658 eq.) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (1.34 ml; 10.235 mmol; 1.500 eq.) a 0°C a la suspensión y se agitó vigorosamente durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue tratada con tolueno y agua, las capas fueron separadas y el extracto orgánico fue lavado con solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue tratado con DCM y concentrado a presión reducida para dar 2 g (69%) del compuesto del título forma de un sólido blanquecino; HPLC MS (Método J): (M+H) 297.1; (área porcentual) 90.4 %; Rt 2.193 min.

30

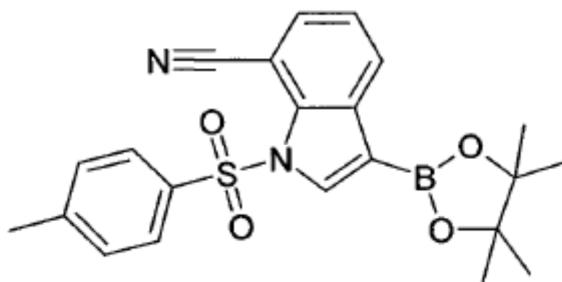
72.2 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-7-carbonitrilo



- 5 1-(Tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-7-carbonitrilo (1.55 g; 4.728 mmol; 1.000 eq.) fue disuelto en acetonitrilo (35.00 ml; 670.109 mmol; 141.724 eq.). Bromuro de cobre (II) anhidro (3.17 g; 14.185 mmol; 3.000 eq.) fue adicionado y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días y calentada a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción fue tratada con 80 ml solución acuosa de amoníaco de 7M (aproximadamente 12.5%) y extraída con EtOAc 3x. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y evaporadas a presión reducida para dar 1 g (65%) del compuesto del título como un sólido color beige;

HPLC MS (Método J): (M+H) 375; (área porcentual) 88.6 %; Rt 2.431 min.

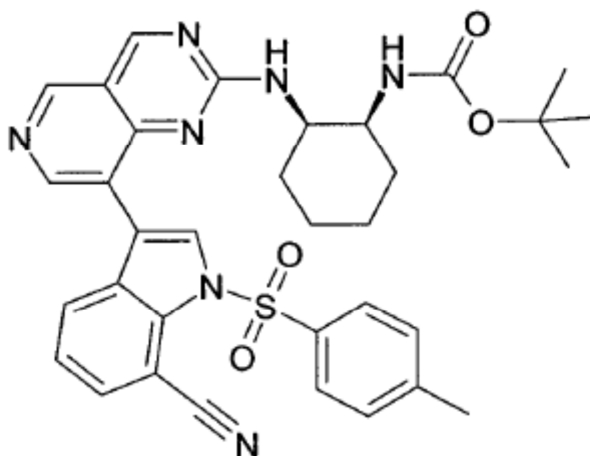
72.3 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-7-carbonitrilo



10

- 15 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (1.01 g; 3.975 mmol; 1.300 eq.), acetato de potasio (0.90 g; 9.173 mmol; 3.000 eq.) y bis(trifenilofosfina) cloruro de paladio (II) (15.2% Pd) (85.85 mg; 0.122 mmol; 0.040 eq.) fueron adicionados en un vial de microondas. 3-Bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-7-carbonitrilo (1.30 g; 3.058 mmol; 1.000 eq.) en tetrahidrofurano SeccoSolv® (10.00 ml; 123.429 mmol; 40.367 eq.) fue adicionado mientras se purgaba nitrógeno a través de la suspensión y la mezcla de reacción fue calentada en un microondas durante 2h a 100°C. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida. El residuo fue tratado con DCM/MeOH, el precipitado fue retirado por filtración y el licor madre fue concentrado a presión reducida. Este residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar 497 mg (38%) del compuesto del título como un sólido incoloro; HPLC MS (Método J): (M+H) 341.1; (M+Na) 363.1; (área porcentual) 100 %; Rt 1.95 min.

- 20 72.4 éster ter-butílico de ácido ((1S,2R)-2-{8-[7-ciano-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-indol-3-il]-pirido-[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-carbámico



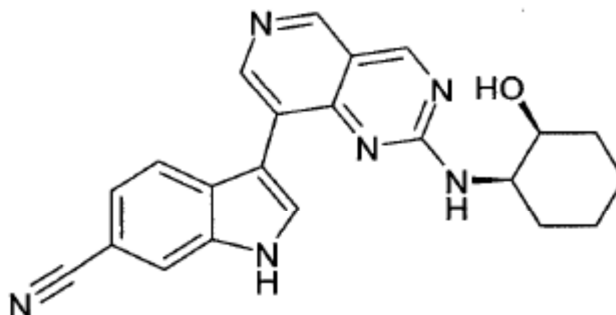
En un vial de microondas éster ter-butílico de ácido [(1S,2R)-2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (200.00 mg; 0.426 mmol; 1.000 eq.), 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-H-indol-7-carbonitrilo (215.96 mg; 0.511 mmol; 1.200 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (4.78 mg; 0.021 mmol; 0.050 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (17.49 mg; 0.043 mmol; 0.100 eq.) y carbonato de potasio (173.62 mg; 1.256 mmol; 2.948 eq.) fueron adicionados y suspendidos en éter dimetílico de etilenglicol (4.41 ml; 42.615 mmol; 100.000 eq.) y agua (1.54 ml; 85.230 mmol; 200.000 eq.) mientras se purgaba nitrógeno a través de la suspensión. La suspensión fue calentada en un microondas durante 45 min a 150°C. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y purificada mediante cromatografía flash para dar una mezcla del compuesto del título y producto detosilado. 138 mg (24%) del compuesto del título fueron obtenidos como un sólido; HPLC MS (Método J): (M+H) 638.3 y 484.3 (de-tosilado); Rt 2.172 / 1.887 min.

72.5 3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-7-carbonitrilo

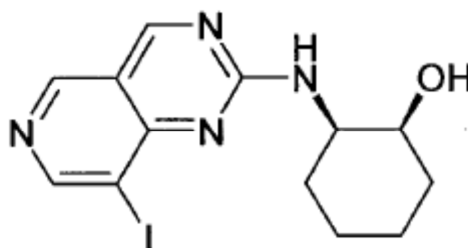
El sólido del ejemplo 72.4 fue disuelto en diclorometano SeccoSolv® (1.50 ml; 23.489 mmol). Ácido trifluoroacético (158.04 ml; 2.051 mmol) fue adicionado y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 14 h. El solvente fue evaporado a presión reducida. Etanol (8.00 ml; 137.189 mmol), tetrahidrofurano SeccoSolv® (2.00 ml; 24.686 mmol) y pellas de hidróxido de sodio (81.65 mg; 2.042 mmol; 20.000 eq.) fueron adicionados. La solución fue agitada a 50°C durante 14 h. El solvente fue evaporado a presión reducida. El residuo fue tratado con agua y filtrado y secado al vacío. Esto da 86 mg del compuesto del título en forma de sólido amarillo; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.41 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.68 (d, J=7.4, 1 H), 7.60 (d, J=7.8, 1 H), 7.24 (t, J=7.7, 1 H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.37-1.17 (m, 2H); HPLC MS (Método J): (M+H) 384.2; (área porcentual) 100 %; Rt 1.396 min.

Ejemplo 73

Enantiómero 1 de 3-[2-((cis)-2-hidroxi-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo ("A73")



73.1 Enantiómero 1 y Enantiómero 2: cis-2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol



2-Cloro-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina (1.00 g; 2.556 mmol; 1.00 eq.), cis-2-amino-ciclohexanol clorhidrato (387.57 mg; 2.556 mmol; 1.00 eq.), etanol (10.00 ml; 0.171 mol; 67.09 eq.) y trietilamina (1.06 ml; 7.668 mmol; 3.00 eq.) se llevaron a un recipiente de microondas y se selló con un septo. La mezcla de reacción se calentó durante 10 min en un microondas a 120°C. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y el producto purificado mediante cromatografía flash. Los enantiómeros fueron separados mediante SFC quiral.

Enantiómero 1: El estereoisómero eluye primero de la columna Chiralpak AS-H con solvente CO₂ + 20% MOH + 0,5% DEA; configuración absoluta arbitraria; 61 mg (6%) del compuesto del título en forma de un polvo amorfo amarillo; HPLC (Método A): (área porcentual) 100 %; Rt 2.41 min.; HPLC MS (Método J): (M+H) 371; Rt 1.513 min.

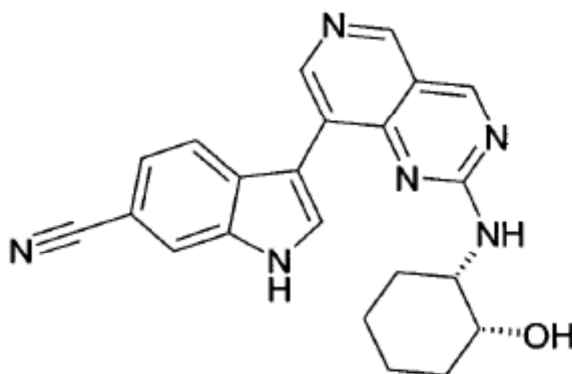
Enantiómero 2: El estereoisómero eluye segundo de la columna Chiralpak AS-H con solvente CO₂ + 20% MOH + 0,5% DEA; configuración absoluta arbitraria; 62.50 mg; 0.169 mmol.

73.2 3-[2-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol (enantiómero 1) del ejemplo 73.1 (61.40 mg; 0.166 mmol; 1.00 eq.), éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (95.00 mg; 0.248 mmol; 1.49 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (1.90 mg; 0.008 mmol; 0.05 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (6.80 mg; 0.017 mmol; 0.10 eq.), carbonato de potasio (68.00 mg; 0.492 mmol; 2.97 eq.), éter dimetílico de etilenglicol (2.10 ml; 20.273 mmol; 122.23 eq.) y agua (0.70 ml; 38.846 mmol; 234.21 eq.) se llevaron a un recipiente de microondas, se selló con un septo y se purgó con nitrógeno. La reacción fue calentada en un microondas durante 45 min. a 150°C. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y el producto purificado mediante cromatografía flash. Esto da 46 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo amorfo; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.09 (s, 1H), 9.30 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.86 (s, 1H), 8.30 (d, J=2.6, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.92 (d, J=8.3, 1 H), 7.55 - 7.29 (m, 2H), 4.60 (d, J=4.0, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.82 - 3.72 (m, 1 H), 1.75 - 1.50 (m, 5H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 1 H); HPLC (Método A): (área porcentual) 98.1 %; Rt 2.43 min.; HPLC MS (Método J): (M+H) 385.1; Rt 1.599 min.

Ejemplo 74

Enantiómero 2 de 3-[2-((cis)-2-hidroxi-cicloilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo ("A74")

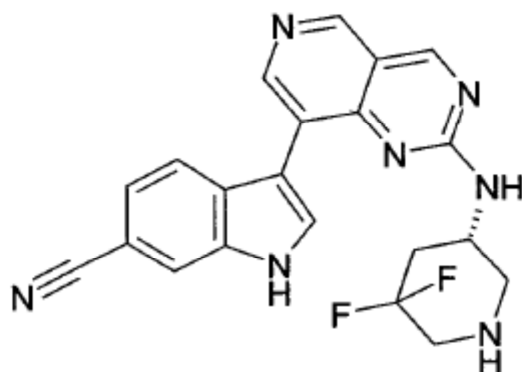


2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol (Enantiómero 2 del ejemplo 73.1 (62.50 mg; 0.169 mmol; 1.00 eq.), éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (97.00 mg; 0.253 mmol; 1.50 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (1.90 mg; 0.008 mmol; 0.05 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (6.80 mg; 0.017 mmol; 0.10 eq.), carbonato de potasio (68.00 mg; 0.492 mmol; 2.91 eq.), éter dimetílico de etilenglicol (2.10 ml; 20.273 mmol; 120.08 eq.) y agua (0.70 ml; 38.846 mmol; 230.08 eq.) se llevaron a un recipiente de microondas, se selló con un septo y se purgó con nitrógeno. La reacción fue calentada en un microondas durante 45 min. a 150°C. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash. Esto da 22 mg (34%) del compuesto del título en forma de un polvo amorfo amarillo; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.18 (s, 1H), 9.37 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.35 (d, J=2.6, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.95 (d, J=8.3, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.47 - 7.38 (m, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.96 - 3.87 (m, 1 H), 3.84 - 3.75 (m, 1 H), 1.81 - 1.46 (m, 4H), 1.40 - 1.05 (m, 4H);

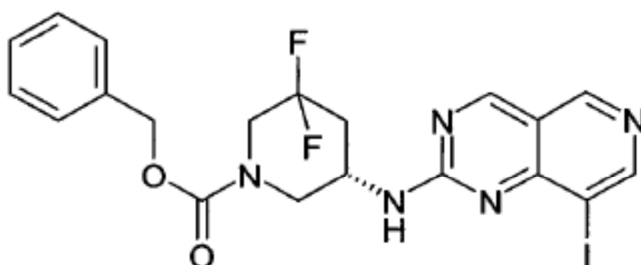
HPLC (Método A): (área porcentual) 100 %; Rt 2.43 min.; HPLC MS (Método J): (M+H) 385.1 ; Rt 1.593 min.

Ejemplo 75

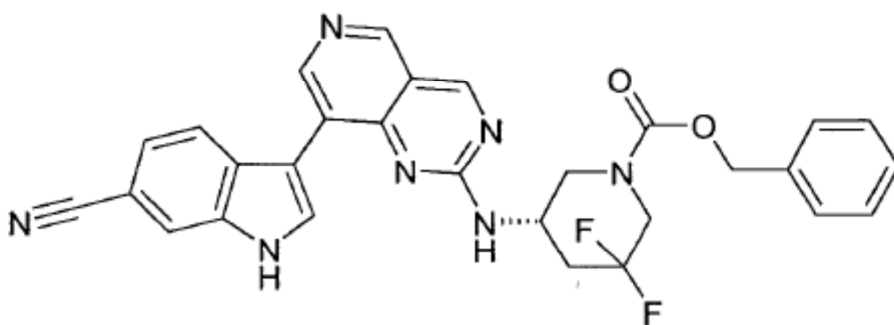
3-[2-((S)-5,5-difluoro-piperidin-3-ilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo ("A75")



75.1 éster bencílico de ácido (S)-3,3-difluoro-5-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-peridine-1-carboxílico



- 5 2-Cloro-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina (200.000 mg; 0.686 mmol; 100.00 mol %) y éster bencílico de ácido (S)-5-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxílico (211.463 mg; 0.686 mmol; 100.00 mol %) se adicionaron conjuntamente con trietilamina (0.143 ml; 1.029 mmol; 150.00 mol %) y etanol (600.000 ml) en un recipiente de microondas, se cerró con un septo y se calentó durante 5 min en un microondas a 120 °C. Se adicionó agua y se retiró la precipitación por filtración. Se secó la precipitación al vacío para dar 310 mg (62%) del compuesto del título en forma de una película marrón; HPLC MS (Método H): Rt 2.54 min, MH⁺ 526.0.
- 10 75.2 éster bencílico de ácido S)-5-[8-(6-ciano-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxílico



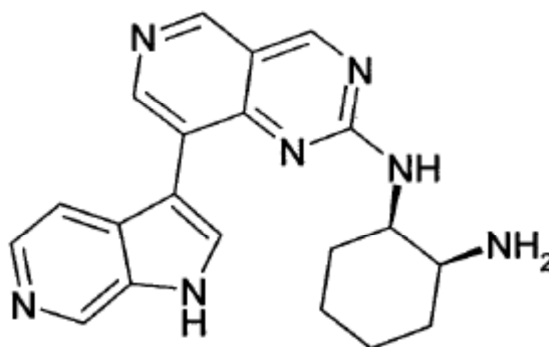
- 15 En un recipiente de microondas éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (57.592 mg; 0.150 mmol; 110.00 mol %), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Fos) (5.777 mg; 0.014 mmol; 10.00 mol %) y carbonato de potasio (56.593 mg; 0.409 mmol; 300.00 mol %) se suspendieron en éter dimetílico de etilenglicol (5.000 ml) y agua (1.000 ml). Bajo nitrógeno se adicionó acetato de paladio (II) (3.064 mg; 0.014 mmol; 10.00 mol %), se cerró con un septo y se calentó por microondas (160°C, 60 min). El producto fue purificado mediante cromatografía flash para dar 45 mg (39%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC (Método H): Rt 2.494 min.; HPLC MS (Método G): (M+H) 540.2; Rt 1.866 min.
- 20 75.3 3-[2-((S)-5,5-difluoro-piperidin-3-ilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

En un vial de microondas éster bencílico de ácido (S)-5-[8-(6-ciano-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxílico (35.000 mg; 0.041 mmol; 42.50 mol %) y éster bencílico de ácido (S)-5-[8-(6-ciano-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxílico (45.000 mg; 0.055 mmol; 57.50 mol %)

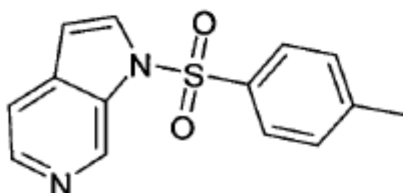
%) se disolvieron en diclorometano (1.000 ml). Luego se adicionó ácido trifluoroacético (0.447 ml; 5.779 mmol; 6000.00 mol %). El vial fue tapado con un septo y calentado por microondas (120°C, 2 h). La solución fue evaporada hasta secarse. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar 8 mg (20%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.17 (s, 1H), 10.68 - 9.80 (m, 2H), 9.55 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 9.04 - 8.79 (m, 2H), 8.39 (d, J=2.7, 1H), 8.02 (s, 1 H), 7.93 (d, J=8.3, 1 H), 7.49 - 7.43 (m, 1 H), 4.45 - 4.36 (m, 1 H), 3.68 - 3.63 (m, 1 H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.11 (t, J=11.5, 1 H), 2.74 - 2.58 (m, 1 H), 2.26 - 2.10 (m, 1 H); HPLC MS (Método G): (M+H) 406.2; Rt 1.311 min.

Ejemplo 76

(1S,2R)-N-[8-(1H-pirolo[2,3-c]piridin-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina ("A76")

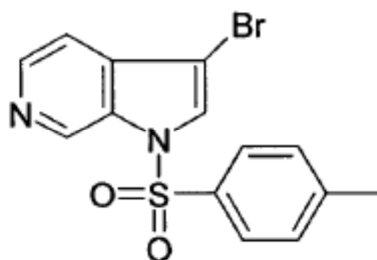


76.1 1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirolo[2,3-c]piridina



6-Azaindol (1.00 g; 8.296 mmol; 1.000 eq.) fue suspendido en tolueno (22.00 ml; 207.727 mmol; 25.041 eq.) y a esta suspensión se adicionó hidrosulfato de tetra-n-butilamonio hidrogen sulfato (422.50 mg; 1.244 mmol; 0.150 eq.). A 0°C se adicionaron hidróxido de sodio 32% (22.00 ml; 237.618 mmol; 28.644 eq.) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (1.62 ml; 12.443 mmol; 1.500 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se adicionó agua. Se separaron las fases; la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una vez más agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 2 g (68%) del compuesto del título como un sólido color beige; HPLC MS (Método G): (M+H) 273.1; (área porcentual) 100 %; Rt 1.489 min.

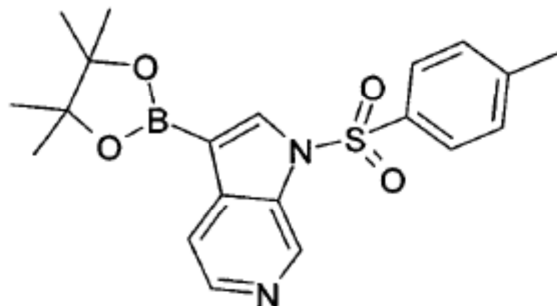
76.2 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirolo[2,3-c]piridina



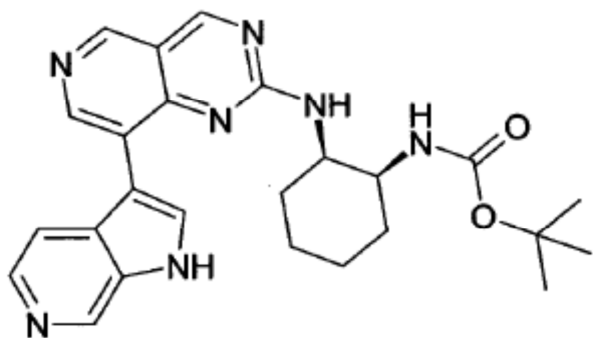
3-Bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirolo[2,3-c]piridina (687.00 mg; 1.956 mmol; 1.000 eq.) se disolvió en acetonitrilo (15.00 ml; 287.190 mmol; 113.840 eq.). Bromuro de cobre (II) anhidro (1.31 g; 5.865 mmol; 2.325 eq.) fue adicionado y la suspensión fue calentada a reflujo y agitada durante 3 días. La mezcla de reacción fue tratada con 30 ml de solución acuosa de amoníaco de 7M (aproximadamente 12.5%) y extraída con EtOAc 3x. La capa orgánica fue secada sobre MSO₄, filtrada y evaporada a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía flash

para dar 184 mg (21 %) del compuesto del título como un sólido incoloro; HPLC MS (Método G): (M+H) 351; (área porcentual) 100 %; Rt 1.694 min.

76.3 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridina



- 5 3-Bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-pirrol[2,3-c]piridina (184.00 mg; 0.524 mmol; 1.000 eq.), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (161.26 mg; 0.629 mmol; 1.200 eq.) y acetato de potasio (103.87 mg; 1.048 mmol; 2.000 eq.) fueron suspendidos en éter dimetílico de etilenglicol (2.50 ml; 23.893 mmol; 45.607 eq.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno mientras se adicionaba (1,1'-bis(difenilofosfino)ferrocene)dicloro paladio (II), complejo con diclorometano (21.39 mg; 0.026 mmol; 0.050 eq.). La mezcla resultante se calentó durante 2 h a 100 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua 2 veces más. La capa orgánica se secó MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. Esto dio 216 mg (97%) del compuesto del título como un sólido marrón; HPLC MS (Método G): (M+H) 317.1; (producto deseado como ácido borónico libre); (área porcentual) 93.6 %; Rt 1.424 min.
- 10
- 15 76.4 éster ter-butílico de ácido {(1S,2R)-2-[8-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



- 20 Éster ter-butílico de ácido [(1S,2R)-2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (192.00 mg; 0.409 mmol; 1.000 eq.), 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-1 H-pirrol[2,3-c]piridina (195.53 mg; 0.460 mmol; 1.123 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (4.59 mg; 0.020 mmol; 0.050 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (16.79 mg; 0.041 mmol; 0.100 eq.) y carbonato de potasio (166.68 mg; 1.206 mmol; 2.948 eq.) se suspendieron en éter dimetílico de etilenglicol (4.24 ml; 40.910 mmol; 100.000 eq.) y agua (1.47 ml; 81.821 mmol; 200.000 eq.) mientras se purgaba nitrógeno a través de la suspensión. La suspensión se calentó durante 45 min a 150°C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía flash para dar 98 mg (49%) del compuesto del título como un sólido marrón; HPLC MS (Método G): (M+H) 460.3; (área porcentual) 94.2 %; Rt 1.398 min.
- 25

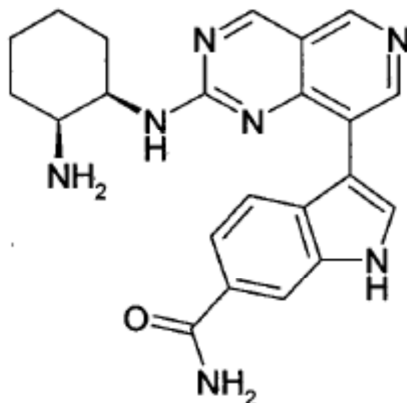
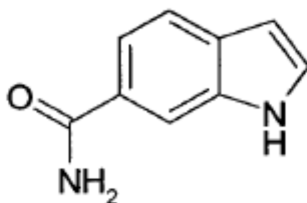
76.5 (1S,2R)-N-[8-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

- 30 Éster ter-butílico de ácido {(1S,2R)-2-[8-(1H-Pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (92.00 mg; 0.189 mmol; 1.000 eq.) fue disuelto en diclorometano (1.50 ml; 23.489 mmol; 124.553 eq.). Se adicionó ácido trifluoroacético (145.29 ml; 1.886 mmol; 10.000 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla de reacción fue evaporada a presión reducida y el producto fue purificado mediante HPLC preparativa para dar 38 mg (43%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo;

HPLC MS (Método G): (M+H) 360.2; (área porcentual) 100 %; Rt 1.02 min.

Ejemplo 77

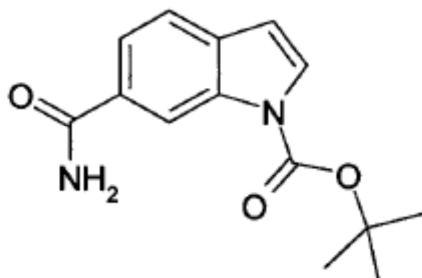
Amida de ácido 3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)pirido[4,3-d]pirimidin-8il]-1H-indol-6-carboxílico ("A77")

**77.1 1H-indol-6-carboxamida**

5

10

Una solución de 6-cianoindol (1.000 g; 7.034 mmol; 1.00 eq.) en metanol (10.000 ml; 246.567 mmol; 35.05 eq.) fue tratada con peróxido de hidrógeno al 30% (0.790 ml; 7.738 mmol; 1.10 eq.) y solución de hidróxido de sodio (1 N) (5.000 ml; 130.010 mmol; 18.48 eq.). Luego se calentó a 40°C por 1h. Se adicionó peróxido de hidrógeno al 30% (0,790 ml; 7,738 mmol; 1,10 eq.) y se calentó a 40°C por 19 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en 100 ml de agua helada y se agitó durante 15 min. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para dar 894 mg (79%) del compuesto del título en forma de cristales de color beige; HPLC MS (Método G): (M+H) 161.1; (área porcentual) 100 %; Rt 1.185 min.

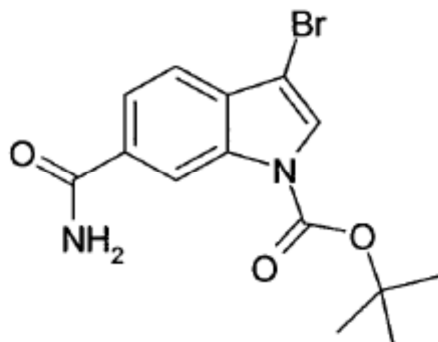
77.2 ter-bulil 6-carbamoilindol-1-carboxilato

15

20

1H-Indol-6-carboxamida (876,000 mg; 5,469 mmol; 1,00 eq.) fue disuelta en diclorometano (10.000 ml; 156.594 mmol; 28.63 eq.). Se adicionaron dicarbonato de di-ter-butilo (1.287 ml; 6.016 mmol; 1.10 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina (66.816 mg; 0.547 mmol; 0.10 eq.) y la solución fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó 3x con agua. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada a presión reducida para dar 1 g (98%) del compuesto del título; HPLC MS (Método G): Rt 1.19 min, MH+ 161.1.

77.3 ter-butil 3-bromo-6-carbamoil-indol-1-carboxilato

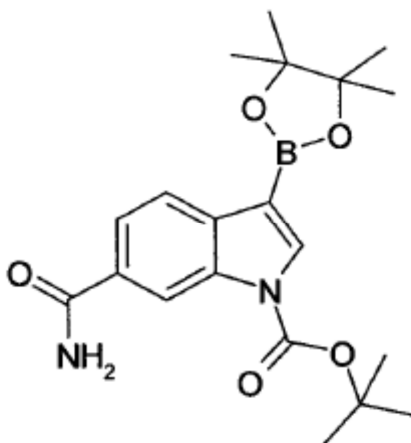


5

ter-Butil-6-carbamoilindol-1-carboxilato (1.418 g; 5.305 mmol; 1.00 eq.) fue disuelto en diclorometano (10.000 ml; 156.594 mmol; 29.52 eq.). N-Bromo-succinimida (1.133 g; 6.365 mmol; 1.20 eq.) fue adicionada y la solución fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó 3x con agua. La capa orgánica fue secada sobre MSO_4 , filtrada y concentrada a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía flash para dar 347 mg (19%) del compuesto del título como un sólido color beige;

HPLC MS (Método G): (M+H) 339; (área porcentual) 100 %; Rt 2.186 min.

77.4 ter-butil-6-carbamoil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1-carboxilato

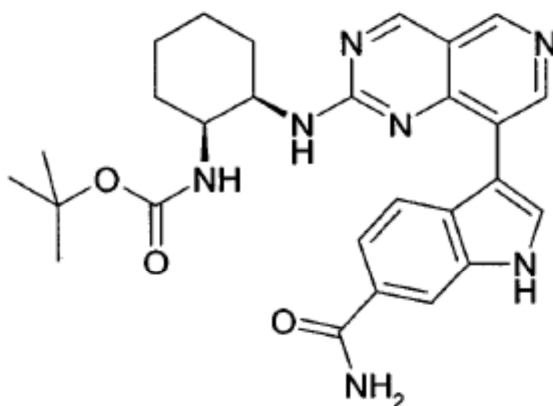


10

ter-Butil-3-bromo-6-carbamoil-indol-1-carboxilato (498.000 mg; 2 mmol; 1 eq.), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1029.764 mg; 4.055 mmol; 2.00 eq.), acetato de potasio (0.380 ml; 6.082 mmol; 3.00 eq.) y bis(trifenilfosfin)-cloruro de paladio (II) (15.2% Pd) (56.927 mg; 0.081 mmol; 0.04 eq.) fueron adicionados. Bajo nitrógeno fue adicionado tetrahidrofurano (15.000 ml; 185.144 mmol; 91.31 eq.) y la mezcla de reacción fue calentada a 100 °C por 2 h en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar 176 mg (22%) del compuesto del título; HPLC MS (Método G): (M+H) 387.2; (22% de ácido borónico); (área porcentual) 78.13 %; (22% de ácido borónico); Rt 2.337 min; (22% de ácido borónico).

15

77.5 Éster ter-butílico de ácido {(1S,2R)-2-[8-(6-Carbamoil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



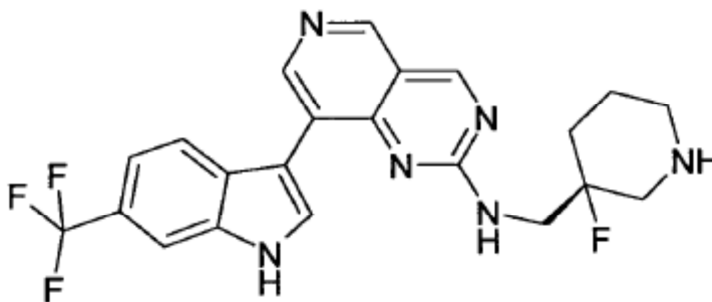
Éster ter-butilico de ácido [(1S,2R)-2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (50.00 mg; 0.08 mmol; 1.00 eq.), éster ter-butilico de ácido 6-carbamoi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-carboxílico (61.94 mg; 0.13 mmol; 1.50 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) para síntesis (0.94 mg; 0.00 mmol; 0.05 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2'-6'-dimetoxibifenilo (3.43 mg; 0.01 mmol; 0.10 eq.) y carbonato de potasio (0.01 ml; 0.25 mmol; 3.00 eq.) Se disolvieron en éter dimetílico de etilenglicol (2.10 ml; 20.27 mmol; 242.71 eq.) y agua (0.70 ml; 38.85 mmol; 465.08 eq.). La mezcla fue calentada a 150°C en el microondas por 45 min, luego concentrada. El precipitado fue purificado mediante cromatografía flash para dar 18 mg (44%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC MS (Método G): Rt 1.62 min; (M+H) 502.3.

77.6 Amida de ácido 3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-dipirimidin-8-il]-1H-indol-6-carboxílico

Éster ter-butilico de ácido {(1S,2R)-2-[8-(6-Carbamoil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (17.70 mg; 0.035 mmol; 1.00 eq.) fue disuelto en acetato de etilo (4.00 ml; 40.858 mmol; 1176.66 eq.) y ácido clorhídrico (1 N) (0.40 ml; 11.190 mmol; 322.27 eq.) y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El solvente fue retirado al vacío para dar 15 mg (91%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo marrón; HPLC MS (Método G): Rt 1.214 min; (M+H) 402.1; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d₁) δ [ppm] 9.68 - 9.55 (s, 1H), 9.48 - 9.28 (s, 1H), 9.06 - 8.93 (s, 1H), 8.56 - 8.33 (s, 1H), 8.24 - 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 3H), 1.66 - 1.38 (m, 4H).

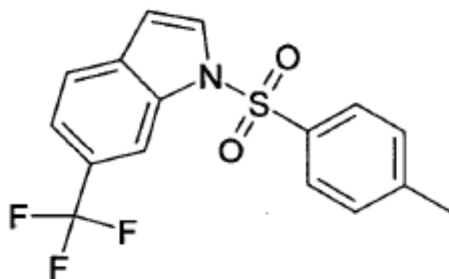
Ejemplo 78

Enantiómero 1 de (3-fluoro-piperidin-3-ilmetil)-[8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina ("A78"),



(dada configuración absoluta es arbitraria).

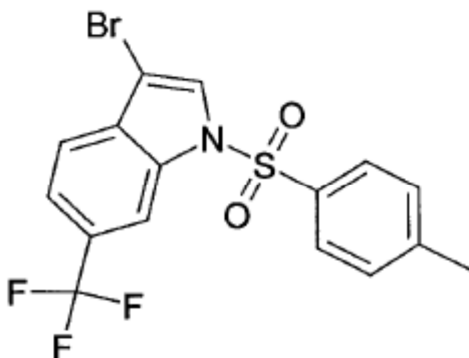
78.1 1-(p-tolilsulfonil)-6-(trifluorometil)indol



6-Trifluorometilindol (2.082 g; 10.908 mmol; 1.00 eq.) fue disuelto en tolueno (30.000 ml; 283.265 mmol; 25.97 eq.). Hidrosulfato de tetra-n-butilamonio (555.541 mg; 1.636 mmol; 0.15 eq.), solución de NaOH al 32% (30.000 ml; 324.024 mmol; 29.71 eq.) y cloruro de tolueno-4-sulfonilo (3.183 g; 16.362 mmol; 1.50 eq.) fueron adicionados a 0°C. La solución se agitó fpor 14 h en un baño de hielo en descongelamiento. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y agua, la capa orgánica se lavó dos veces con a saturated solution de amoníaco y 1x con agua. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada a presión reducida. Esto da 4 g (95%) del compuesto del título como un sólido marrón;

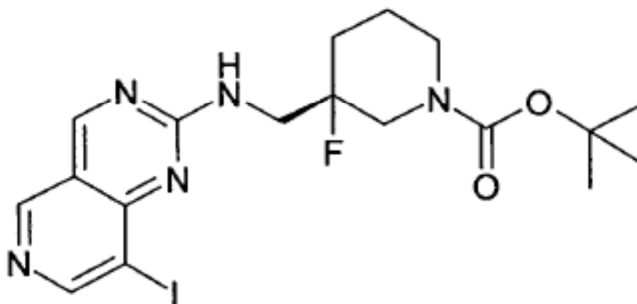
HPLC MS (Método G): (M+H) 340; Rt 2.601 min.

78.2 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol



1-(Tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1 H-indol (3.646 g; 10.745 mmol; 1.00 eq.) fue disuelto en acetonitrilo (50.000 ml; 957.299 mmol; 89.10 eq.) y Cu(II)Br (7.200 g; 32.234 mmol; 3.00 eq.) fue adicionado. La solución se agitó a temperatura ambiente por 5 días. La mezcla se diluyó con 60 ml de amoníaco de 7M (aproximadamente 12.5%) y se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El precipitado se suspendió en DCM/MeOH y fue filtrado y secado por 14 h para dar 3 g (68%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino; HPLC (Método G): Rt 2.81 min.

78.3 Enantiómero 1 y Enantiómero 2 de éster ter-butílico de ácido 3-fluoro-3-[(8-yodo-pirido[4,3- d]pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico



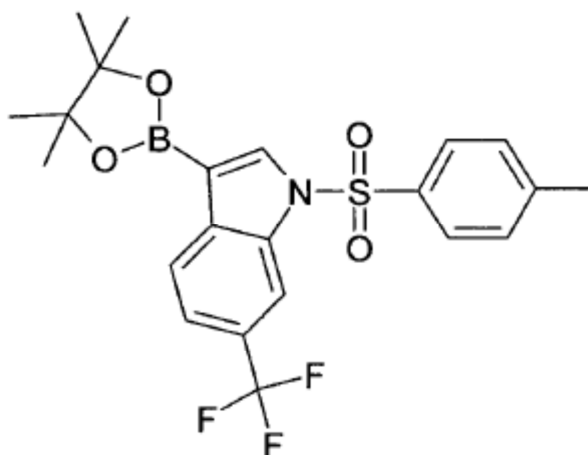
2-Cloro-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina (962.95 mg; 2.045 mmol; 1.000 eq.) fue disuelta en trietilamina (0.43 ml; 3.068 mmol; 1.500 eq.) y etanol (2.00 ml; 34.297 mmol; 16.771 eq.), luego fue adicionado éster ter-butílico de ácido 3-aminometil-3-fluoro-piperidina-1-carboxílico (535.56 mg; 2.045 mmol; 1.000 eq.) y la mezcla de reacción fue

calentada 120 °C por 5 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El precipitado fue purificado mediante cromatografía flash para dar 169 mg de racemato en forma de sólido amarillo; HPLC MS (Método G): Rt 1.83 min, MH⁺ 488.1.

5 Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral (columna: ChiralCel OJ-H, eluyente: CO₂, metanol (20%), longitud de onda: 220 nm, flujo: 5 ml/min.

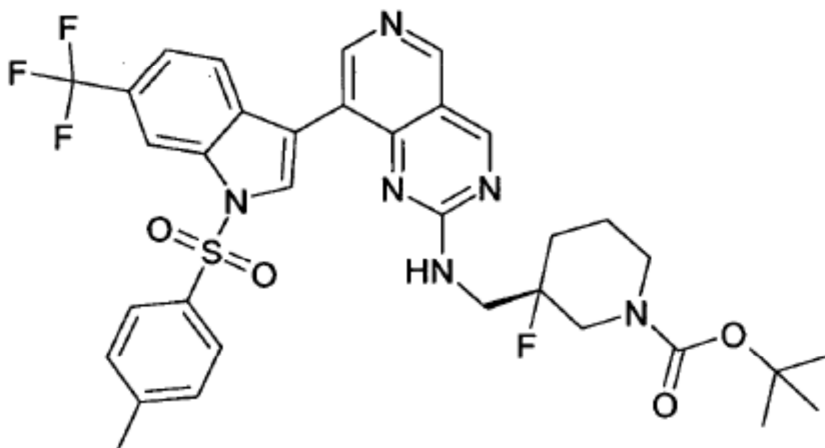
78.3.1 Enantiómero 1: Éster ter-butílico de ácido (S)-3-fluoro-3-[(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (81.80 mg; 0.168 mmol), éste estereoisómero eluye primero de la columna Chiralcel OJ-H con el sistema solvente CO₂ + 20% metanol; configuración absoluta arbitraria. 78.3.2 Enantiómero 2: Éster ter-butílico de ácido (R)-3-fluoro-3-[(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico (64.50 mg; 0.132 mmol) sólido marrón, el estereoisómero eluye segundo de la columna Chiralcel OJ-H con el sistema solvente CO₂ + 20% de metanol; configuración absoluta arbitraria.

78.4 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl-6-trifluorometil-1H-indol



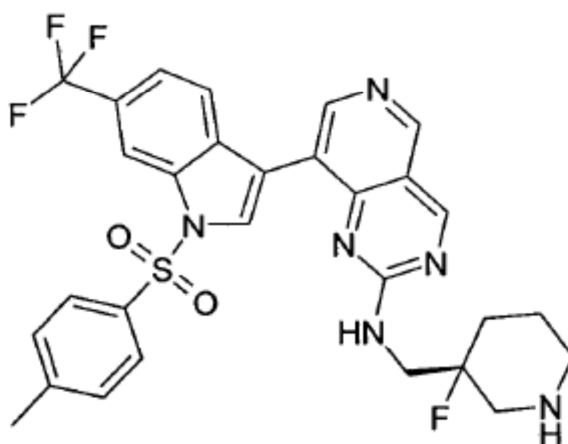
15 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[1,3,2]dioxaborolanilo] (2.42 g; 9.549 mmol; 1.300 eq.), acetato de potasio (2.16 g; 22.035 mmol; 3.000 eq.) y bis(trifenilofosfina)cloruro de paladio (II) (15.2 % Pd) (206.23 mg; 0.294 mmol; 0.040 eq.) fueron adicionados y disueltos en tetrahidrofurano (15.00 ml; 185.144 mmol; 25.206 eq.) mientras se purgaban la suspensión con nitrógeno. 3-Bromo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol (3.07 g; 7.345 mmol; 1.000 eq.) fue adicionado y la mezcla de reacción fue calentada a 100 °C por 2 h en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar 1 g (31%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco; HPLC MS(Método G): (M+H) 466.1 / 384.1; (éster pinacólico /ácido borónico libre); (área porcentual) 63.8 / 36.2 %; Rt 2.946/2.312 min.

20 78.5 Enantiómero 1 de éster ter-butílico de ácido 3-fluoro-3-({8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-metil)-piperidina-1-carboxílico



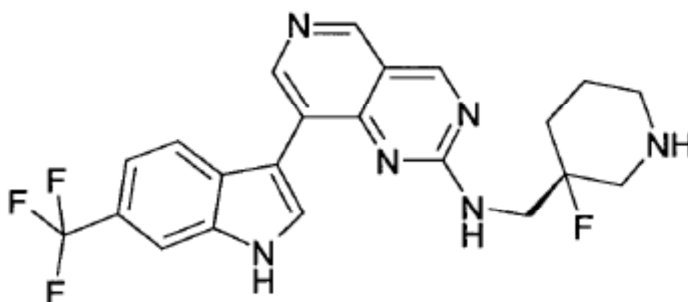
(La configuración absoluta dada es arbitraria). Éster ter-butílico de ácido (S)-3-Fluoro-3-[(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico del ejemplo 78.3.1 (81.80 mg; 0.168 mmol; 1.000 eq.), 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1 H-indol (93.73 mg; 0.201 mmol; 1.200 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (1.88 mg; 0.008 mmol; 0.050 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (6.89 mg; 0.017 mmol; 0.100 eq.) y carbonato de potasio (68.39 mg; 0.495 mmol; 2.948 eq.) fueron adicionados y suspendidos en éter dimetílico de etilenglicol (2.13 ml; 20.534 mmol; 122.328 eq.) y agua (0.71 ml; 39.346 mmol; 234.400 eq.) mientras se purgaba nitrógeno a través de la mezcla. La mezcla de reacción se calentó durante 45 min a 150°C en el microondas. La mezcla fue concentrada a presión reducida y purificada mediante cromatografía flash para dar 68 mg (29%) del compuesto del título como mezcla con el compuesto detosilado compuesto en forma de un sólido verde; LC/MS(Método G): Rt 2.427 min; (M+H) 699.3 y para el compuesto detosilado Rt 2.08 min, MH+ 545.3).

78.6 Enantiómero 1 de (3-fluoro-piperidin-3-ilmetil)-{8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}amina



El ejemplo 78.5 (68 mg) fue disuelto en diclorometano (500.00 ml; 7.830 mmol; 160.586 eq.) y se adicionó ácido trifluoroacético (37.56 ml; 0.488 mmol; 10.000 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 14 h. Se adiciona un ácido trifluoroacético (20.00 ml; 0.260 mmol; 5.324 eq.) y se agitó durante 14 h. El solvente fue evaporado a presión reducida para dar 56 mg (90%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): Rt 1.857 min; (M+H) 599.2.

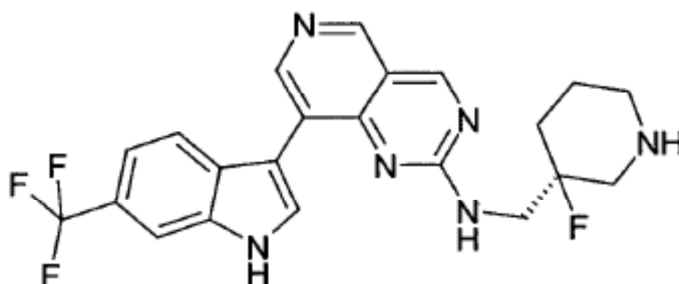
78.7 Enantiómero 1 de (3-fluoro-piperidin-3-ilmetil)-[8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina



El ejemplo 78.6 (56 mg) fue disuelto en etanol (4.00 ml; 68.594 mmol), luego se adicionaron tetrahidrofurano (1.00 ml; 12.343 mmol) y pellas de hidróxido de sodio (35.02 mg; 0.876 mmol; 20.000 eq.). La solución fue calentada a 50°C por 14 h. El solvente fue evaporado a presión reducida. El residuo fue tratado con agua, filtrado y lavado con agua. El precipitado fue suspendido en éter dietílico y extraído con HCl de 1 N 2 veces. El solvente de las capas acuosas combinadas fue retirado al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.35 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 9.56 - 9.49 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 9.28 - 9.19 (m, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.63 (q, J=11.3, 1 H), 8.46 (d, J=2.8, 1 H), 8.02 (d, J=8.5, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.46 - 7.42 (m, 1 H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.37 - 3.28 (m, 1 H), 3.20 - 3.11 (m, 1 H), 3.09 - 2.94 (m, 1 H), 2.71 (q, J=11.9, 1 H), 1.99 - 1.53 (m, 4H); LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 1.496 min; (M+H) 445.2.

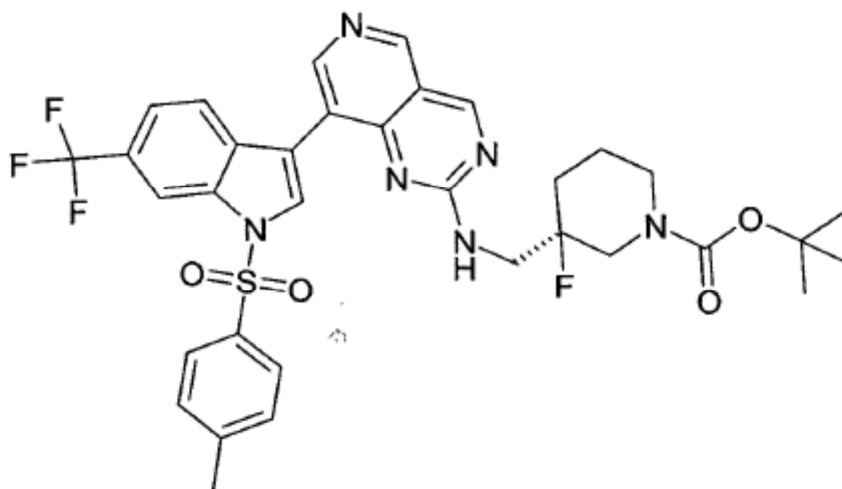
Ejemplo 79

Enantiómero 2 de (3-fluoro-piperidin-3-ilmetil)-[8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina ("A79")



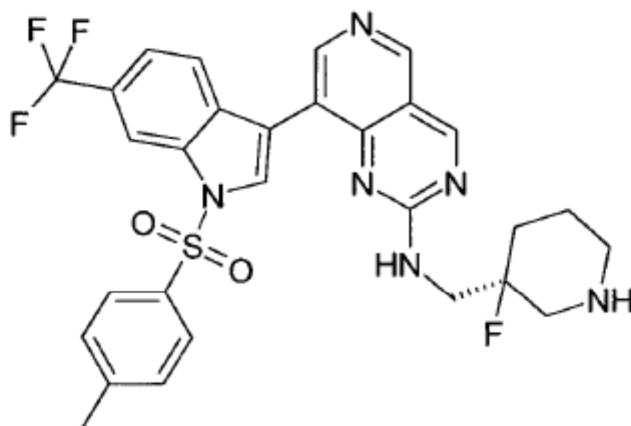
(la configuración absoluta dada es arbitraria).

- 5 79.1 Enantiómero 2 de éster ter-butílico de ácido 3-fluoro-3-((8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-metil)-piperidina-1-carboxílico



- 10 El ejemplo 78.3.2 (enantiómero 2; 64.50 mg), 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol (73.90 mg; 0.159 mmol; 1.200 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (1.49 mg; 0.007 mmol; 0.050 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (5.43 mg; 0.013 mmol; 0.100 eq.) y carbonato de potasio (0.02 ml; 0.390 mmol; 2.948 eq.) fueron adicionados y suspendidos en éter dimetílico de etilenglicol (1.68 ml; 16.191 mmol; 122.328 eq.) y agua (0.56 ml; 31.025 mmol; 234.400 eq.) mientras se purgaba nitrógeno a través de la suspensión. La mezcla de reacción se calentó durante 45 min a 150°C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar 62 mg (34%) del
- 15 compuesto del título como una mezcla con el producto detosilado en forma de un sólido verde; LC/MS(Método G): Rt 2.425 min; (M+H) 699.3.

Enantiómero 2 de (3-fluoro-piperidin-3-ilmetil)-[8-n-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina



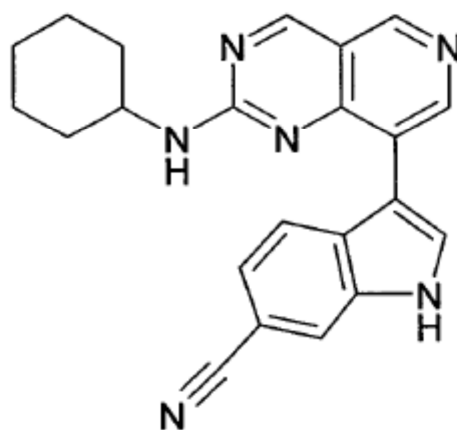
Ejemplo 79.1 (62mg) fue disuelto en diclorometano (500.00 ml; 7.830 mmol; 171.672 eq.). Fue adicionado ácido trifluoroacético (35.14 ml; 0.456 mmol; 10.000 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 2 días. El solvente se evaporó a presión reducida para dar 48 mg (86%) del compuesto del título como mezcla con el producto detosilado en forma de un sólido amarillo-verde; LC/MS (Método G): Rt 1.867 min; (M+H) 599.2.

79.2 Enantiómero 2 de (3-fluoro-piperidin-3-ilmetil)-[8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina

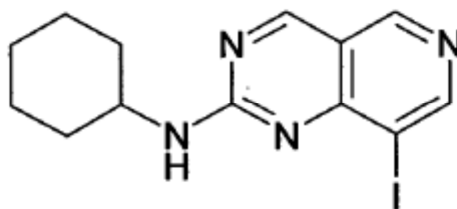
48 mg del ejemplo 79.2 fue disuelto en etanol (4.00 ml; 68.594 mmol) y tetrahidrofurano (1.00 ml; 12.343 mmol) y se adicionaron pellas de hidróxido de sodio (31.24 mg; 0.781 mmol; 20.000 eq.). La solución fue calentada a 50°C por 14 h. El solvente fue evaporado a presión reducida. El residuo se suspendió en agua, se filtró y se lavó con agua. El precipitado fue disuelto en éter dietílico y se extrajo con HCl de 1 N 2 veces. El solvente de las capas acuosas combinadas se retiró al vacío para dar 44 mg (234%) del compuesto del título en forma de un sólido color naranja; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.27-12.21 (m, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 9.38-9.25 (m, 2H), 9.14-8.96 (m, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.57 (q, J=11.2, 1 H), 8.42 (d, J=2.7, 1H), 8.01 (d, J=8.5, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 1 H), 3.15 (d, J=12.4, 1 H), 3.08 - 2.90 (m, 1 H), 2.68 (q, J=12.0, 1 H), 1.90 - 1.52 (m, 4H); LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 1.499 min; (M+H) 445.2.

Ejemplo 80

3-(2-ciclohexilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo ("A80")



80.1 ciclohexil-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina



8-yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (378.00 mg; 1.25 mmol; 1.00 eq.) y ciclohexilamina (1.42 ml; 12.47 mmol; 10.00 eq.) se calentaron a 120 °C por 2 h. El solvente fue retirado al vacío y el precipitado se purifica mediante cromatografía flash para dar 97 mg (19%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco amarillo; HPLC MS (Método G): Rt 1.79 min; (M+H) 355.1.

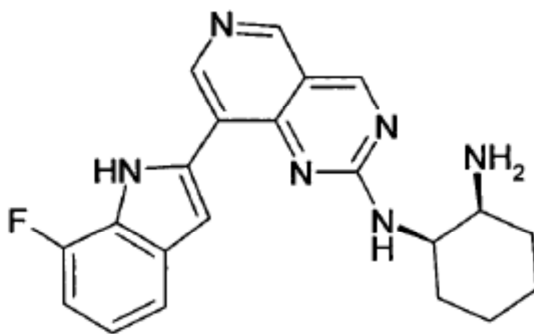
80.2 3-(2-ciclohexilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo

Ciclohexil-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-amina (116 mg; 1 eq.), éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (180.43 mg; 0.49 mmol; 1.50 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (3.67 mg; 0.02 mmol; 0.05 eq.), carbonato de potasio (0.06 ml; 0.98 mmol; 3.00 eq.) y diciclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenilo-2-il)-fosfano (13.41 mg; 0.03 mmol; 0.10 eq.) Se disolvieron en éter dimetilico de etilenglicol (7.50 ml; 48.27 mmol; 147.76 eq.) y agua (2.50 ml; 88.79 mmol; 271.81 eq.). La mezcla fue calentada en el microondas a 150° C por 45 minutos. El solvente fue retirado al vacío y el precipitado fue purificado mediante cromatografía flash para dar 98 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige amarillo; HPLC MS (Método G): Rt 1.79 min; (M+H) 369.2;

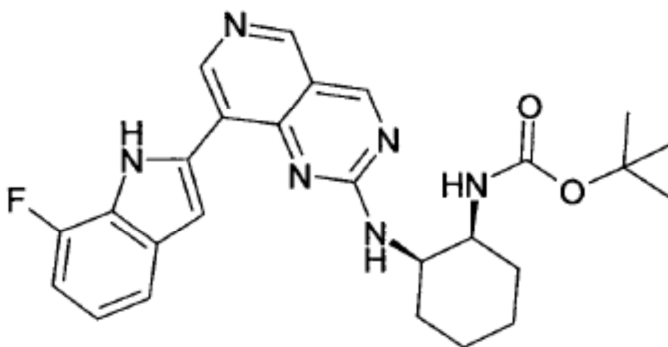
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.13 - 12.09 (m, 1H), 9.32 - 9.25 (s, 1 H), 8.97 - 8.92 (s, 1 H), 8.87 - 8.83 (s, 1 H), 8.35 - 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.07 - 7.86 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 1 H), 3.73 - 3.62 (m, 1 H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1 H), 1.41 - 1.06 (m, 6H).

Ejemplo 81

(1S,2R)-N-[8-(7-fluoro-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina ("A81")



81.1 ter-butil N-[(1S,2R)-2-[[8-(7-fluoro-1H-indol-2-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]amino]ciclohexil]carbámico



Éster ter-butilico de ácido [(1S,2R)-2-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (100.000 mg; 0.213 mmol; 1.00 eq.), ácido N-(BOC)-7-fluoro-indol-2-borónico (89.195 mg; 0.320 mmol; 1.50 eq.), acetato de

5 paladio (II) (47% Pd) (2.392 mg; 0.011 mmol; 0.05 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (8.747 mg; 0.021 mmol; 0.10 eq.) y carbonato de potasio (88.343 mg; 0.639 mmol; 3.00 eq.) fueron adicionados a un recipiente de microondas de 5. Se adicionaron éter dimetilico de etilenglicol (2.500 ml; 24.134 mmol; 113.27 eq.) y agua (0.800 ml; 44.395 mmol; 208.36 eq.) y la suspensión se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción fue calentada en el microondas a 130°C por 45 min. Ácido N-(BOC)-7-fluoroindol-2-borónico (89.195 mg; 0.320 mmol; 1.50 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (2.392 mg; 0.011 mmol; 0.05 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (8.747 mg; 0.021 mmol; 0.10 eq.) se adicionaron y se calentaron en el microondas por otros 30 min. a 150°C. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró con un filtro de membrana inorgánica Anatop 25 y la solución fue purificada mediante HPLC preparativa para dar 10 mg (10%) del compuesto del título;

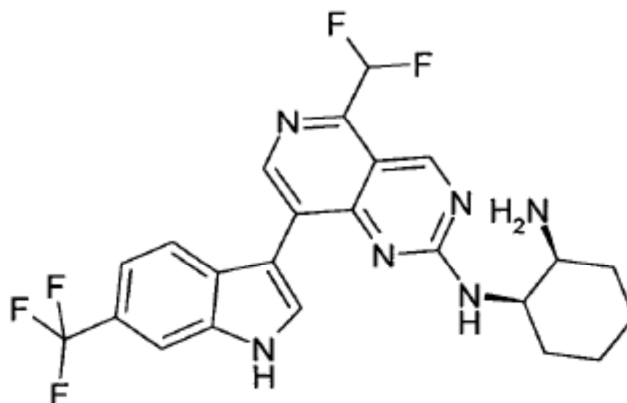
10 HPLC MS (Método G): (M+H) 477.3; (área porcentual) 100 %; Rt 2.148 min.

81.2 (1S,2R)-N-[8-(7-fluoro-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

15 ter-Butil-N-[(1S,2R)-2-[[8-(7-fluoro-1H-indol-2-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]amino]ciclohexil]carbamato (10.000 mg; 20.984 mmol; 1.00 eq.) fue suspendido en acetato de etilo (300.000 ml; 3.064 mmol; 146.03 eq.). Ácido clorhídrico (1 N) (209,843 ml; 209,843 mmol; 10,00 eq.) fue adicionado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 21 h y se agitó a 50°C por 3 h. El solvente fue retirado al vacío para dar 9 mg (98%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC (Método J): (área porcentual) 93.35 %; Rt 2.31 min.; HPLC MS (Método G): (M+H) 377.3 ; Rt 1.303 min.

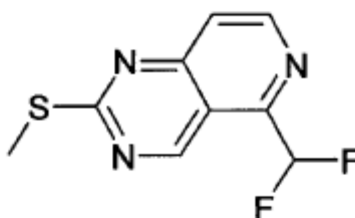
Ejemplo 82

(1S,2R)-N-[5-difluorometil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina ("A82")



20

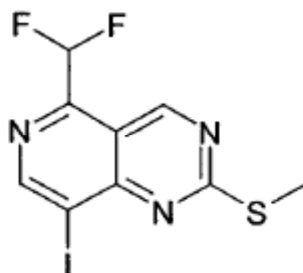
82.1 5-difluorometil-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



25 2-Metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (184.32 mg; 1.040 mmol; 1.000 eq.) fue disuelta en diclorometano (4.00 ml; 62.637 mmol; 60.228 eq.). Agua (1.60 ml) y bis(((difluorometil)sulfonil)oxi)zinc (530.00 mg; 1.793 mmol; 1.724 eq.) fueron adicionados a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se adicionó ácido trifluoroacético (80.12 ml; 1.040 mmol; 1.000 eq.) seguido por adición lenta de hidróperóxido de ter-butilo, solución acuosa al 70% (743.86 ml; 5.200 mmol; 5.000 eq.). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó por 14 h. Hidróperóxido de ter-butilo, solución acuosa al 70% (743.86 ml; 5.200 mmol; 5.000 eq.), fue adicionado y se agitó por 14 h nuevamente. La reacción fue dividida entre DCM y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con DCM una vez más. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄ y concentradas a presión reducida. El precipitado fue purificado mediante cromatografía flash para dar 23 mg (10%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 1.765 min; (M+H) 228.

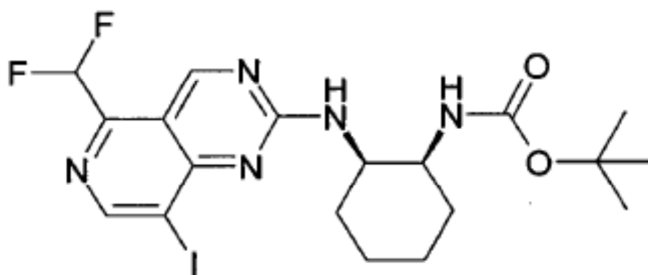
30

82.2 5-difluorometil-8-yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



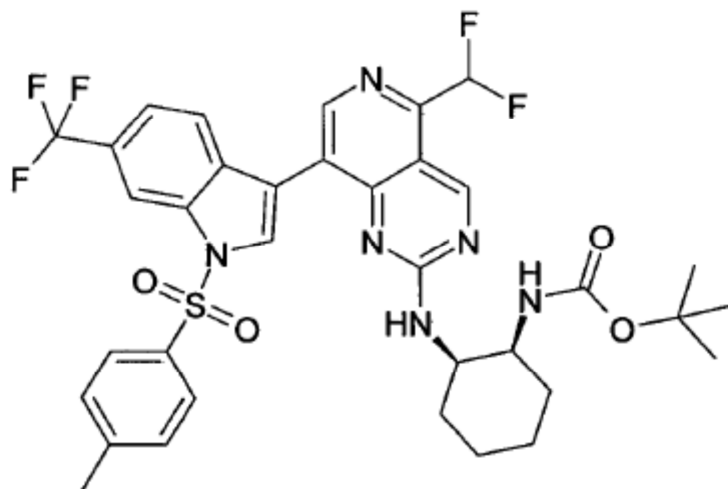
5-Difluorometil-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (23.00 mg; 0.101 mmol; 1.000 eq.) fue disuelta en N,N-dimetilformamida seca (500.00 ml; 0.006 mol; 63.528 eq.). Ácido trifluoroacético (9.36 ml; 0.121 mmol; 1.200 eq.) y N-yodosuccinimida (27.33 mg; 0.121 mmol; 1.200 eq.) fueron adicionados y la mezcla de reacción se agitó a 50°C por 3 días. La reacción fue tratada con agua y solución de tiosulfato de sodio de 0.1 N y se agitó por aproximadamente 20 minutos mientras se enfriaba a temperatura ambiente. El precipitado fue retirado por filtración y lavado con agua. Esta torta mojada fue tratada con DCM y evaporada a presión reducida para dar 25 mg (70%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 2.238 min; (M+H) 353.9.

82.3 Éster ter-butílico de ácido [(1S,2R)-2-(5-difluorometil-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico



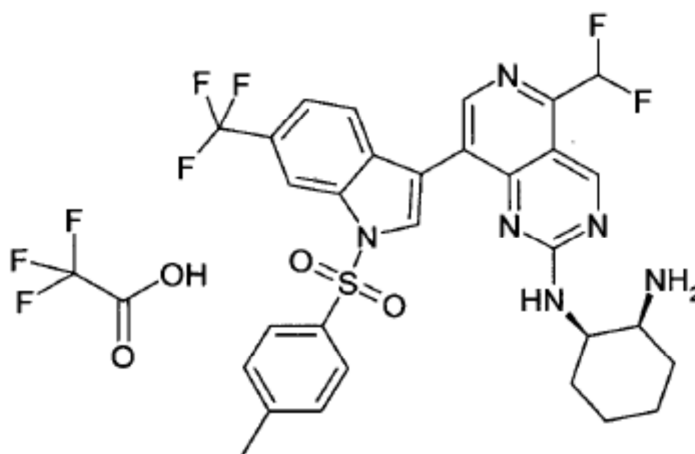
A la solución de 2-cloro-5-difluorometil-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina (24.00 mg; 0.070 mmol; 1.000 eq.) en acetonitrilo, se adicionaron trietilamina (107.17 ml; 0.773 mmol; 11.000 eq.) y etanol (46.79 ml; 0.802 mmol; 11.417 eq.) y se trataron con éster ter-butílico de ácido ((1S,2R)-2-amino-ciclohexil)-carbámico (15.81 mg; 0.074 mmol; 1.050 eq.). La mezcla de reacción fue calentada en el microondas a 120°C por 5 min. La mezcla de reacción fue evaporada a presión reducida. El residuo fue tratado con agua y filtrado para dar 21 mg (58%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 2.459 min; (M+H) 520.1.

82.4 Éster ter-butílico de ácido ((1S,2R)-2-{5-difluorometil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-carbámico



Éster ter-butílico de ácido [(1S,2R)-2-(5-difluorometil-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (21.00 mg; 0.040 mmol; 1.000 eq.), 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol (22.58 mg; 0.049 mmol; 1.200 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (0.45 mg; 0.002 mmol; 0.050 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1.66 mg; 0.004 mmol; 0.100 eq.) y carbonato de potasio (16.48 mg; 0.119 mmol; 2.948 eq.) fueron adicionados y suspendidos en éter dimetílico de etilenglicol (0.42 ml; 4.044 mmol; 100.000 eq.) y agua (0.15 ml; 8.087 mmol; 200.000 eq.) mientras se purgaba nitrógeno a través de la suspensión. La suspensión se calentó en el microondas por 45 min a 150°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó el precipitado mediante cromatografía flash para dar 10 mg (33%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 2.882 min; (M+H) 753.3 y 5 mg del compuesto detosilado en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 2.509 min; (M+H) 577.2.

82. (1S,2R)-N-[5-fluorometil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina trifluoroacetato



Del ejemplo 82.4 éster ter-butílico de ácido ((1S,2R)-2-[5-difluorometil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil)-carbámico (9.80 mg; 0.013 mmol; 1.000 eq.) y éster ter-butílico de ácido {(1S,2R)-2-[5-difluorometil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (4.70 mg; 0.008 mmol; 0.608 eq.) fueron disueltos en diclorometano (300.00 ml; 2.302 mmol). Se adicionó ácido trifluoroacético (10.33 ml; 0.134 mmol; 10.000 eq.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 14 h. El solvente fue evaporado a presión reducida para dar 17 mg del compuesto del título como una mezcla con la forma detosilada como un sólido color naranja; LC/MS (Método G): Rt 2.361 min; (M+H) 631.2.

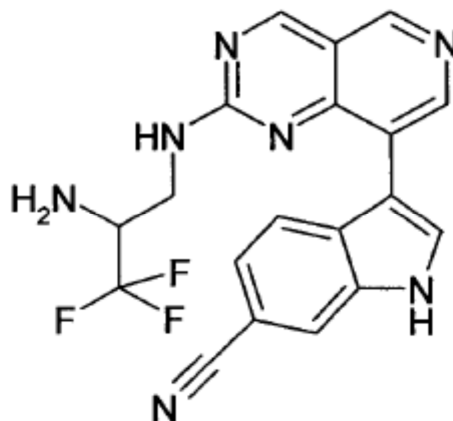
82.6 (1S,2R)-N-[5-difluorometil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

Del ejemplo 82.5 17 mg fueron disueltos en etanol (2.40 ml; 41.157 mmol; 3168.352 eq.) y tetrahidrofurano (0.70 ml; 8.640 mmol; 665.137 eq.). Pellas de hidróxido de sodio (18.26 mg; 0.457 mmol; 35.145 eq.) fueron adicionadas y la solución se agitó a 50°C por 2.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo fue tratado con agua y filtrado para dar 6 mg (97%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 2.006 min; (M+H) 477.2;

^1H RMN (700 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.41 - 11.86 (s, 1 H), 9.78-9.27 (s, 1 H), 8.97 - 8.80 (s, 1 H), 8.48 - 8.25 (s, 1 H), 8.07 - 7.72 (m, 3H), 7.50 - 7.26 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.12 - 2.96 (m, 1 H), 1.74 - 1.06 (m, 8H).

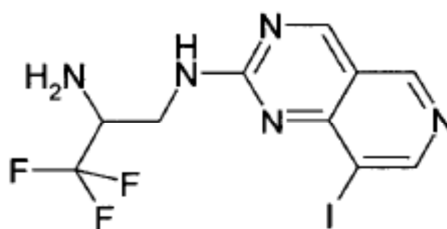
Ejemplo 83

3-[2-(2-amino-3,3,3-trifluoro-propilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo ("A83")



5

83.1 3,3,3-trifluoro-N1-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-propano-1,2-diamina



10

2-Cloro-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina (941.76 mg; 2.00 mmol; 1.00 eq.), 3,3,3-trifluoro-propan-1,2-diamina clorhidrato (2) (422.14 mg; 2.10 mmol; 1.05 eq.), 1,4-dioxano (9.00 ml; 105.22 mmol; 52.61 eq.) y trietilamina (1.16 ml; 8.40 mmol; 4.20 eq.) se combinaron y calentaron en el microondas a 120 °C por 10 min. El solvente fue retirado al vacío y el precipitado purificado mediante cromatografía flash para dar 77 mg (6%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo marrón; HPLC MS (Método G): Rt 1.19 min; (M+H) 384.

83.2 3-[2-(2-amino-3,3,3-trifluoro-propilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

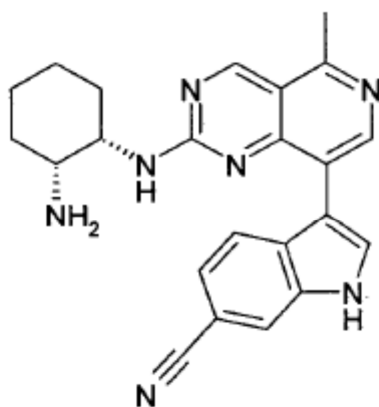
15

3,3,3-Trifluoro-N1-(8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-propano-1,2-diamina (77.00 mg; 0.11 mmol; 1.00 eq.), éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (63.39 mg; 0.17 mmol; 1.50 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (1.80 mg; 0.01 mmol; 0.07 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (6.60 mg; 0.02 mmol; 0.14 eq.), carbonato de potasio (0.02 ml; 0.36 mmol; 3.11 eq.), éter dimetilico de etilenglicol (1.78 ml; 17.21 mmol; 150.00 eq.) y agua (0.62 ml; 34.43 mmol; 300.00 eq.) se calentaron en el microondas por 45 min a 150 °C. Éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (63.39 mg (63.4 mg), 1,8 mg de acetato de paladio (II) y 6,6 mg de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi bifenilo fueron adicionados a la mezcla. La mezcla fue calentada en el microondas por 45 min a 150 °C. El solvente fue retirado al vacío y el precipitado fue purificado por fase inversa para dar 13 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo; HPLC MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 1.32 min; (M+H) 398.2; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 +TFA- d_1) δ [ppm] 9.69 (s, 1 H), 9.54 - 9.47 (m, 1 H), 9.02-8.93 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.11-8.05 (m, 1 H), 7.94 (d, J = 8.37 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 4.48-4.34 (m, 1 H), 4.04 (d, J = 18.84 Hz, 1 H), 3.73 (d, J = 23.64 Hz, 1H).

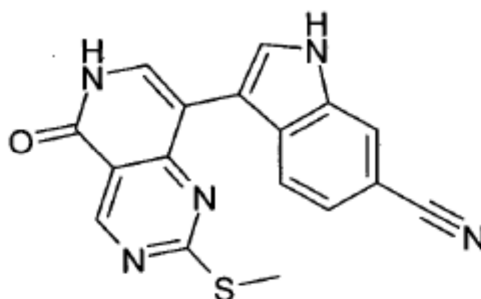
25

Ejemplo 85

3-[2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-5-metil-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo ("A85")

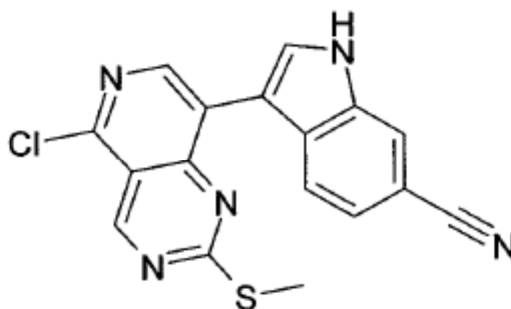


85.1 3-(2-(2-metilsulfanil-5-oxo-5,6-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo



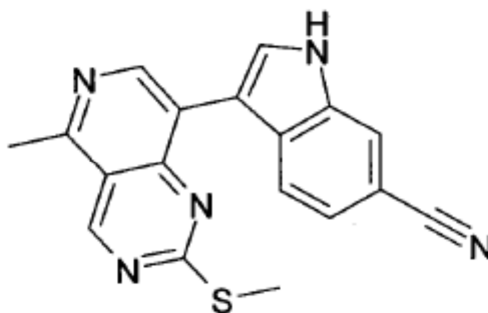
5 En un recipiente de microondas se suspendieron 8-yodo-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (1000.000 mg; 3.134 mmol; 100.00 mol %), éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (1201.976 mg; 3.134 mmol; 100.00 mol %) y fosfato tripotásico trihidrato (1995.463 mg; 9.401 mmol; 300.00 mol %) en tetrahidrofurano (35.000 ml) y agua (5.000 ml). Bajo nitrógeno se adicionó cloruro de [2-(2-aminofenilo)fenilo]-[diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenilo)-fenilo] fosfanil]paladio (246.552 mg; 0.313 mmol; 10.00 mol %) y se calentó en el microondas (150°C, 45 min). Bajo nitrógeno se adicionó éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (1000.000 mg; 2.607 mmol; 83.20 mol %) y se calentó en el microondas (150°C, 45 min). El solvente fue retirado al vacío y el residuo fue disuelto en DCM y agua y extraído para dar 220 mg (14%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC (Método J): (área porcentual) 64.2 %; Rt 2.357 min.; LC/MS (Método G): Rt 1.766 min; (M+H) 334.1.

85.2 3-(5-cloro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo



15 Cloruro de fosforilo (5.000 ml; 55.435 mmol; 13084.36 mol %) fue adicionado a 3-(2-metilsulfanil-5-oxo-5,6-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo (220.000 mg; 0.424 mmol; 100.00 mol %). La suspensión se agitó a 110°C por 3 h. El solvente fue retirado al vacío, se adicionó tolueno y se retiró al vacío. El residuo fue suspendido en una mezcla de solución saturada de NaHCO₃ /hielo y fue filtrado para dar 220 mg (110%) del compuesto del título en forma de un polvo marrón; HPLC (Método J): (área porcentual) 74.3 %; Rt 3.014 min.; LC/MS (Método G): Rt 2.258 min; (M+H) 352.

85.3 3-(5-metil-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo



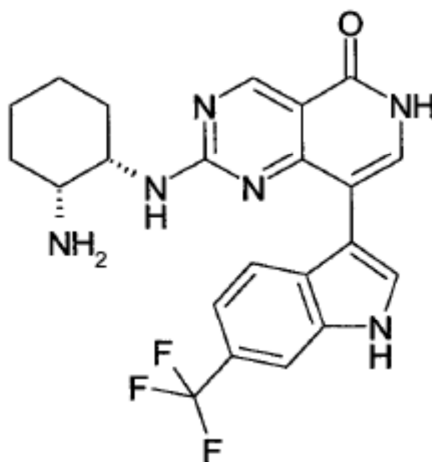
5 3-(5-Cloro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo (220.000 mg; 0.465 mmol; 100.00 mol %), trimetilboroxino, solución al 50 % en peso en THF (116.652 mg; 0.465 mmol; 100.00 mol %), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (19.664 mg; 0.046 mmol; 10.00 mol %) y fluoruro de cesio (141.155 mg; 0.929 mmol; 200.00 mol %) fueron adicionados en un recipiente de microondas (2,5 ml). Se adicionó 1,4-dioxano (5,000 ml). Bajo nitrógeno se adicionó acetato de paladio (II) (10.431 mg; 0.046 mmol; 10.00 mol %). El recipiente se cerró con un septo y se calentó en el microondas (150°C, 45 min). El producto fue purificado mediante cromatografía flash para dar 20 mg del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): Rt 1.622 min; (M+H) 332.1.

85.4 3-[2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-5-metil-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

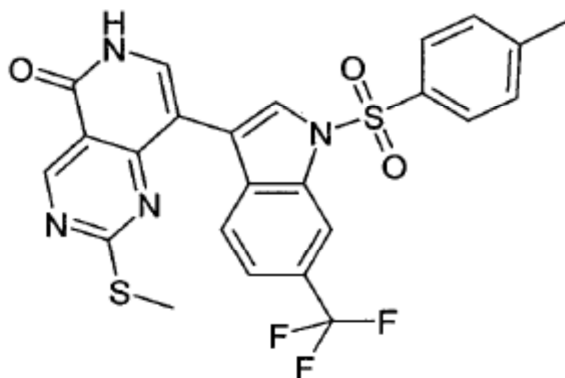
10 3-(5-Metil-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo (20.000 mg; 0.050 mmol; 100.00 mol %) en cis-1,2-ciclohexan-diamina (0.061 ml; 0.503 mmol; 1000.00 mol %) se agitó a 100°C por toda una noche. La mezcla fue disuelta en DMSO y fue purificada mediante HPLC preparativa. Se combinaron las fracciones deseadas, se adicionó NaHCO₃ hasta que se alcanzó pH 8 y se retiró al vacío ACN. La capa acuosa fue extraída con DCM. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada hasta secarse para dar 6 mg del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC (Método J): (área porcentual) 100 %; Rt 1.857 min.; LC/MS (Método G): Rt 1.438 min; (M+H) 398.3; ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ [ppm] 9.28 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.73 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.48 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.09 (s, 1 H), 2.86 (s, 3H), 1.93 - 0.97 (m, 8H).

Ejemplo 86

20 2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona ("A86")

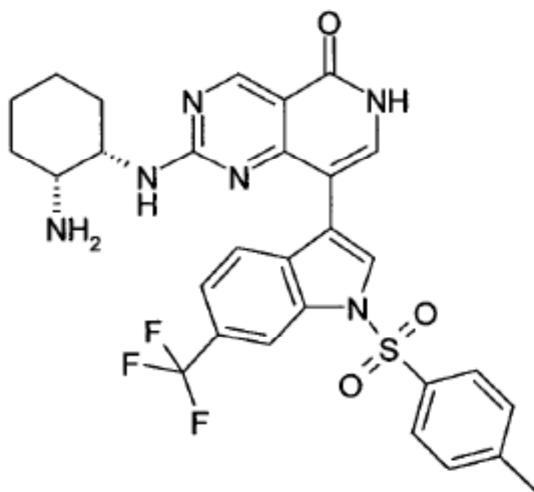


86.1 2-metilsulfanil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



8-yodo-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (1.303 g; 4.083 mmol; 95.00 mol %), 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol (2.000 g; 4.298 mmol; 100.00 mol %) y fosfato tripotásico hidrato (3.126 g; 12.895 mmol; 300.00 mol %) fueron suspendidos en 1,4-dioxano (80.000 ml) y agua (20.000 ml). Bajo nitrógeno se adicionó cloruro de [2-(2-aminofenilo)fenilo]-[dodiclohexil-[2-(2,4,6-triisopropil-fenilo)fenilo]fosfanil]paladio (0.169 g; 0.215 mmol; 5.00 mol %) y se agitó a 100°C por 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente por 14 h. El dioxano fue retirado al vacío. La capa acuosa se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para dar 2 g (49%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): Rt 2.528 min; (M+H) 531.2.

86.2 2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



2-Metilsulfanil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1 H-indol-3-il]-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (200.000 mg; 0.193 mmol; 100.00 mol %) y cis-1,2-ciclohexanodiamina (0.234 ml; 1.930 mmol; 1000.00 mol %) se agitaron a 100°C por 14 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada hasta el residuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash y fue purificado una segunda vez mediante cromatografía flash (alúmina básica) para dar 28 mg (24%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC (Método J): (área porcentual) 100 %; Rt 2.734 min.; LC/MS (Método G): Rt 2.165 min; (M+H) 597.2.

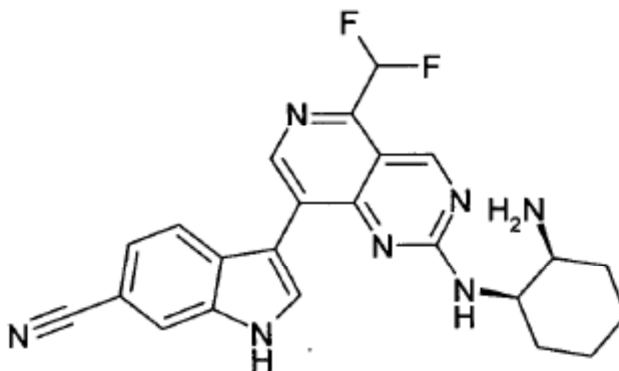
86.3 2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

2-((cis)-2-Amino-ciclohexilamino)-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (28.000 mg; 0.047 mmol; 100.00 mol %) fue disuelta en tetrahidrofurano (3.000 ml) y etanol (1.000 ml). Pellas de hidróxido de sodio (37.542 mg; 0.939 mmol; 2000.00 mol %) fueron adicionadas a la suspensión. La solución se agitó a temperatura ambiente por 14 h y el solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en DCM y agua. La fase orgánica fue extraída con agua, la fase acuosa con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas hasta secarse. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas. NaHCO₃ fue adicionado hasta alcanzar pH 8. ACN fue evaporado y la

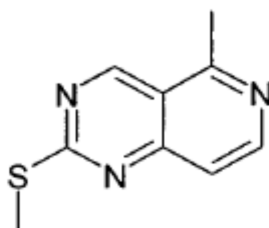
capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y evaporadas hasta 7 mg (35%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC (Método J): (área porcentual) 100 %; Rt 2.303 min.; LC/MS (Método G): Rt 2.573 min; (M+H) 443.1.

Ejemplo 87

- 5 3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-5-difluorometil-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]1H-indol-6-carbonitrilo ("A87")



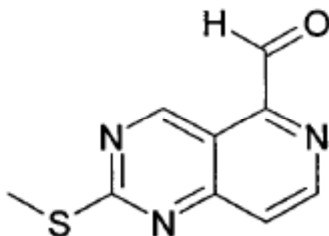
87.1 5-metil-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



- 10 5-Cloro-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (500.000 mg; 2.135 mmol; 100.00 mol %), trimetilboroxino, solución al 50% en peso en THF (536.130 mg; 2.135 mmol; 100.00 mol %), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (90.375 mg; 0.214 mmol; 10.00 mol %) y cloruro de cesio (648.745 mg; 4.271 mmol; 200.00 mol %) fueron adicionados conjuntamente en un recipiente de microondas. 1,4-Dioxano (20,000 ml) fue adicionado. Bajo nitrógeno se adicionó acetato de paladio (II) (47.941 mg; 0.214 mmol; 10.00 mol%). El recipiente se cerró con un septo y se calentó por microondas (150°C, 30 min). La mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía flash para dar 240 mg (56%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo;

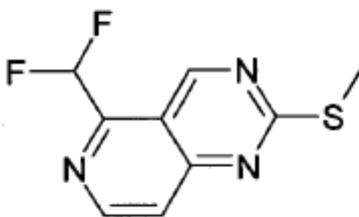
HPLC (Método J): (área porcentual) 95.7 %; Rt 1.395 min.; HPLC MS (Método G): (M+H) 192.1; Rt.94 min.

87.2 2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina-5-carbaldehído



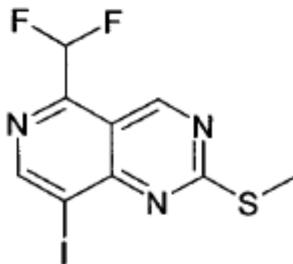
- 20 5-Metil-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (240.00 mg; 1.201 mmol; 1.000 eq.) fue disuelta en 1,4-dioxano (4.00 ml; 46.762 mmol). Dióxido de selenio (150.57 mg; 1.357 mmol; 1.130 eq.) fue adicionado y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 3.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada y el licor madre fue evaporado a presión reducida (sólido marrón). El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar 142 mg (58%) del compuesto del título como un sólido color beige; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 1.121 min; (M+H) 206.1.

87.3 5-difluorometil-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



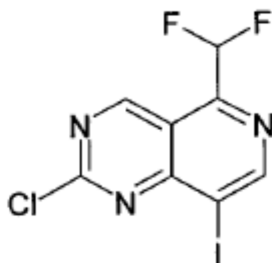
2-Metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina-5-carbaldehído (142.00 mg; 0.692 mmol; 1.000 eq.) se disolvió en diclorometano (5,68 ml) y trifluoruro de dietilamino azufre (304.71 ml; 2.076 mmol; 3.000 eq.) fue adicionado a través de un septo en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente por 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 (80 ml) y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , extraídas y concentradas a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar 112 mg (71%) del compuesto del título como un sólido de color beige; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 1.8 min.; (M+H) 228.1.

87.4 5-difluorometil-8-yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina



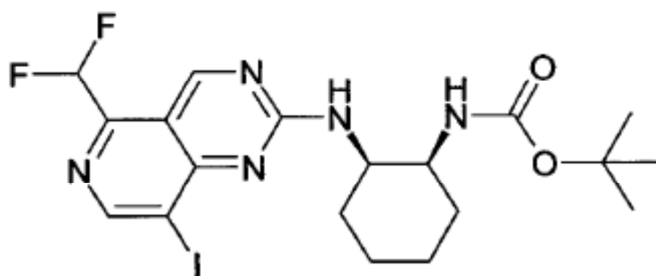
5-Difluorometil-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (27.00 mg; 0.119 mmol; 0.194 eq.) fue disuelto en N,N-dimetilformamida (3.00 ml; 0.039 mol). Ácido trifluoroacético (56.55 ml; 0.734 mmol; 1.200 eq.) y N-yodosuccinimida (192.67 mg; 0.856 mmol; 1.400 eq.) fueron adicionados y la mezcla de reacción se agitó a 50°C por 3 días. Ácido trifluoroacético (28,28 ml; 0,367 mmol; 0,600 eq.) y N-yodosuccinimida para síntesis (96.33 mg; 0.428 mmol; 0.700 eq.) fueron adicionados nuevamente y se agitó por otros 4 días. La reacción fue tratada con agua y solución de tiosulfato de sodio de 0.1 N y se agitó por aproximadamente 20 minutos mientras enfriaba a temperatura ambiente. El precipitado fue retirado por filtración y lavado con agua y DCM. Esto da 197 mg (85%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): (área porcentual) 93.5 %; Rt 2.291 min.; (M+H) 354.

87.5 2-cloro-5-difluorometil-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina



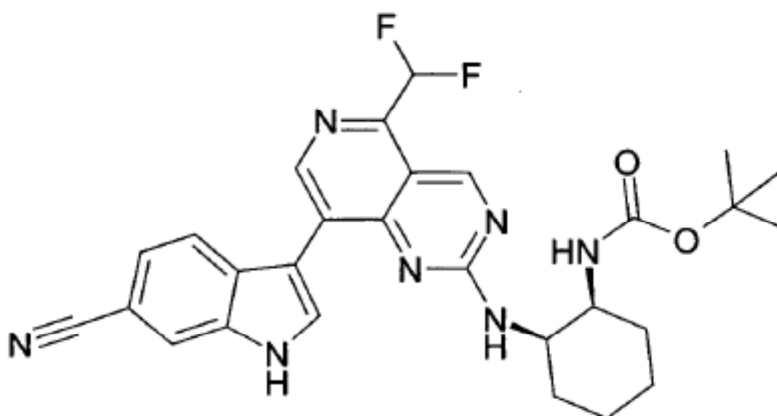
5-Difluorometil-8-yodo-2-metilsulfanil-pirido[4,3-d]pirimidina (197.00 mg; 0.522 mmol; 1.000 eq.) se disolvió en acetonitrilo (10.94 ml). Después de enfriar a 0°C se adicionaron diclorometano (14.26 ml) y cloruro de sulfuro (421.56 ml; 5.216 mmol; 10.000 eq.) y se agitó por 3 h a esta temperatura. DCM fue evaporado y la solución resultante se usó en el siguiente paso de reacción sin purificación alguna. Rendimiento: 178 mg (100%) del compuesto del título como una solución amarilla; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 2.037 min.; (M+H) 341.9.

87.6 éster ter-butílico de ácido [(1S,2R-2-(5-difluorometil-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico



A la solución de 2-cloro-5-difluorometil-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidina (178.12 mg; 0.522 mmol; 1.000 eq.) en acetonitrilo (10 ml), fueron adicionados N-etildisopropilamina (975.74 ml; 5.738 mmol; 11.000 eq.) y etanol (347.27 ml; 5.955 mmol) y fue adicionado éster ter-butílico de ácido ((1S,2R)-2-amino-ciclohexil)-carbámico (117.37 mg; 0.548 mmol; 1.050 eq.). La mezcla de reacción fue calentada por microondas a 120°C por 5 min. La mezcla de reacción fue evaporada a presión reducida. El residuo se lavó con agua y se secó al vacío para dar 233 mg (77%) del compuesto del título como un sólido marrón; LC/MS (Método G): (área porcentual) 89.4 %; Rt 2.503 min.; (M+H) 520.2.

87.7 éster ter-butílico de ácido {(1S,2R)-2-[8-(6-ciano-1H-indol-3-il)-5-difluorometil-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



Éster ter-butílico de ácido [(1S,2R)-2-(5-Difluorometil-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (96.00 mg; 0.185 mmol; 1.000 eq.), éster pinacólico de ácido 1-BOC-6-cianoindol-3-borónico (81.68 mg; 0.222 mmol; 1.200 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (2.08 mg; 0.009 mmol; 0.050 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (7.59 mg; 0.018 mmol; 0.100 eq.) y carbonato de potasio (75.31 mg; 0.545 mmol; 2.948 eq.) fueron suspendidos en éter dimetílico de etilenglicol (1.91 ml; 18.485 mmol; 100.000 eq.) y agua (0.67 ml; 36.971 mmol; 200.000 eq.) mientras se purgaba con nitrógeno a través de la suspensión. La suspensión fue calentada por microondas por 45 min a 150°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar 65 mg (66%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 2.395 min; (M+H) 534.3.

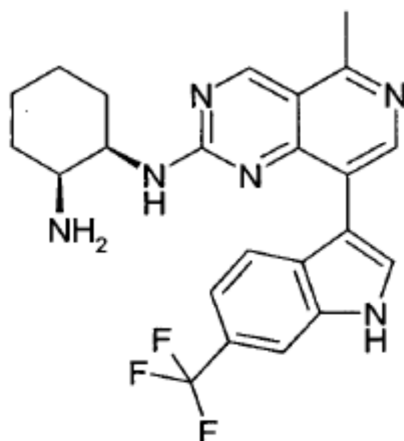
87.8 3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-5-difluorometil-pirido-[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

Éster ter-butílico de ácido {(1S,2R)-2-[8-(6-Ciano-1H-indol-3-il)-5-difluorometil-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (65.00 mg; 0.122 mmol; 1.000 eq.) fue suspendido en diclorometano (0.95 ml; 14.876 mmol). Ácido trifluoroacético (93.85 ml; 1.218 mmol; 10.000 eq.) fue adicionado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 14 h. La mezcla de reacción fue tratada con solución saturada de NaHCO₃ y DCM y se separaron las fases. La capa acuosa fue extraída con DCM 1 vez más. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ y evaporados a presión reducida para dar 46 mg (87%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 1.971 min.; (M+H) 434.2;

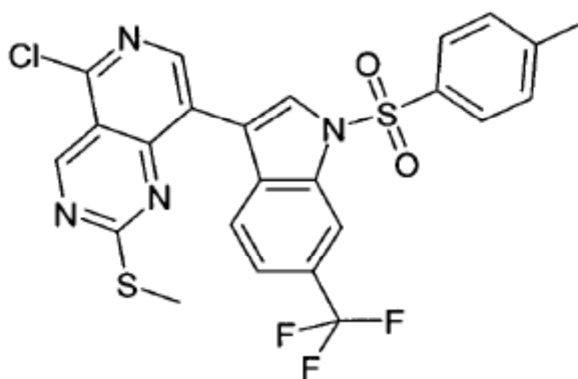
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.19 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.60 Hz, 1 H), 7.55 - 7.29 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 1 H), 3.15-2.99 (m, 1 H), 1.93-1.10 (m, 8H).

Ejemplo 88

(1S,2R)-N-[5-metil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina ("A88")

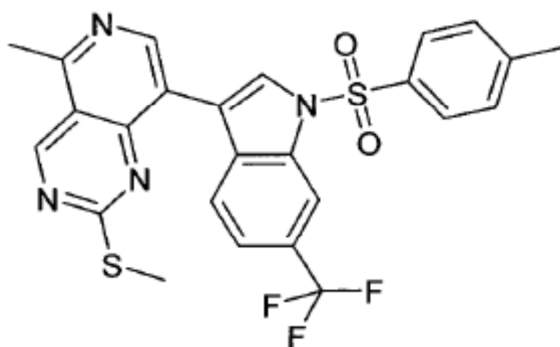


88.1 5-cloro-2-metilsulfanil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidina



- 5 2-Metilsulfanil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (1.970 g; 1.901 mmol; 100.00 mol %) y fosforilcloruro (5.000 ml; 55.435 mmol; 2915.89 mol%) fueron adicionados. La suspensión se agitó a 110°C por 4 h y luego la solución se agitó a temperatura ambiente por 14 h. La solución fue evaporada hasta secarse. Fue adicionado tolueno y retirado nuevamente al vacío. El residuo fue suspendido en una mezcla de solución saturada de NaHCO₃ / hielo. La fase acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas hasta secarse. El residuo fue purificado mediante
- 10 cromatografía flash para dar 710 mg (43%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC (Método J): (área porcentual) 63.6 %; Rt 3.871 min.; LC/MS (Método G): Rt 2.887 min.; (M+H) 549.1.

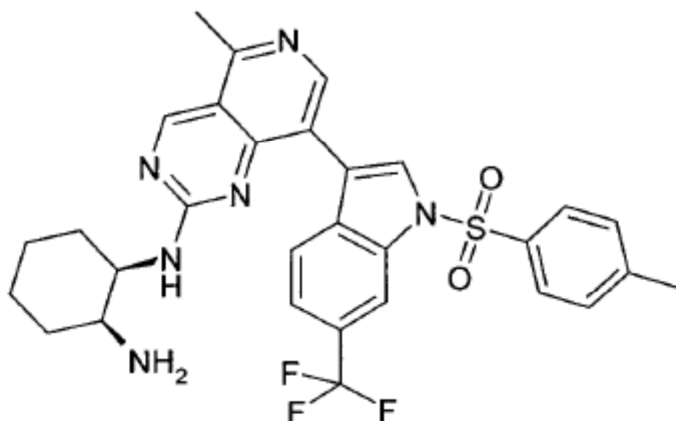
88.2 5-metil-2-metilsulfanil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidina



- 15 5-Cloro-2-metilsulfanil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidina (710.000 mg; 0.823 mmol; 100.00 mol %), trimetilboroxino, solución al 50% en peso en THF (206.512 mg; 0.823 mmol; 100.00 mol%), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (34.812 mg; 0.082 mmol; 10.00 mol %) y cloruro de cesio (249.891 mg; 1.645

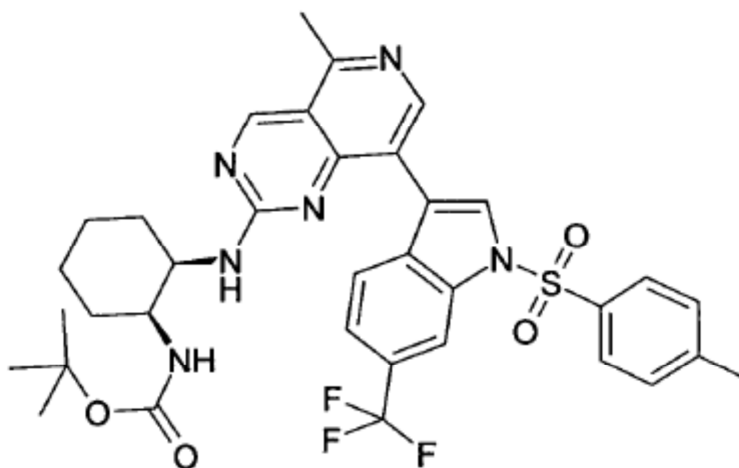
mmol; 200.00 mol%) se juntaron. 1,4-Dioxano (20.000 ml) fue adicionado. Bajo nitrógeno fue adicionado acetato de paladio (II) (18.466 mg; 0.082 mmol; 10.00 mol%). El recipiente se cerró con un septo y se calentó por microondas (150°C, 45 min). El solvente fue retirado al vacío y el precipitado fue purificado mediante cromatografía flash para dar 384 mg (63%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; HPLC (Método J): (área porcentual) 70.9 %; Rt 3.234 min.; LC/MS (Método G): Rt 2.506 min; (M+H) 529.

88.3 (cis)-N-{5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-ciclohexan-1,2-diamina



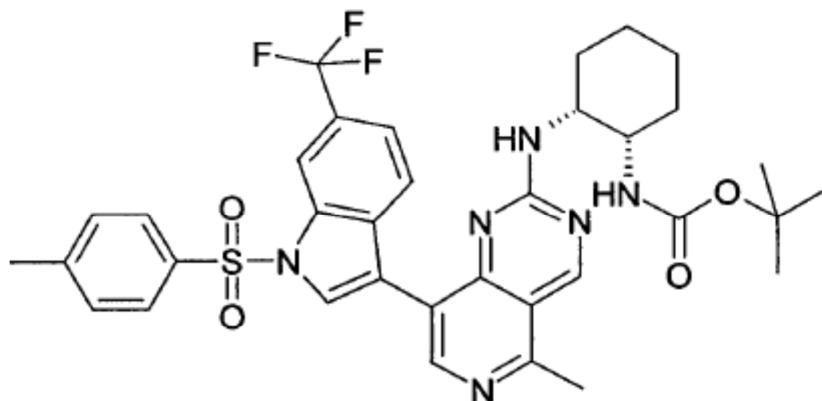
En un matraz de 10 ml cargado con 5-metil-2-metilsulfanil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1 H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidina (364.00 mg; 0.49 mmol; 1.00 eq.) se adicionó cis-1,2-ciclohexanodiamina (0.59 ml; 4.88 mmol; 10.00 eq.) y se agitó a 100°C por 3 h. La reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica fue extraída con agua y la capa acuosa fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y filtradas y el solvente se retiró al vacío. El precipitado purificado mediante cromatografía flash para dar 145 mg (50%) del compuesto del título en forma de un líquido amarillo; HPLC: (pureza) 100 %; Rt 2.551 min.; LC/MS: Rt 1.792 min; (M+H) 595.2.

88.4 Éster ter-bútilco de ácido ((cis)-2-{5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-carbámico



(1R,2S)-N-{5-Metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il}-ciclohexan-1,2-diamina (145.00 mg; 0.24 mmol; 1.00 eq.), DMAP (0.06 g; 0.49 mmol; 2.00 eq.) y dicarbonato de di-ter-butilo (0.11 g; 0.51 mmol; 2.10 eq.) fueron disueltos en tetrahidrofurano (25.00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El producto crudo fue evaporado al vacío y fue extraído con agua/DCM. Luego el producto crudo se sacó sobre Na₂SO₄ y se filtró y el solvente se retiró al vacío. El residuo fue purificado dos veces mediante cromatografía flash para dar 44 mg (26%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo; LC/MS (Cromolith Speed Rod RP18e, 50-4.6mm; ACN + 0,1% TFA, agua + 0,1% TFA): (área porcentual) 100 %; Rt 2.597 min.; (M+H) 695.3.

88.5 Enantiómero 1: (1S,2R)-N-[5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina y enantiómero 2: (1R,2S)-N-[5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

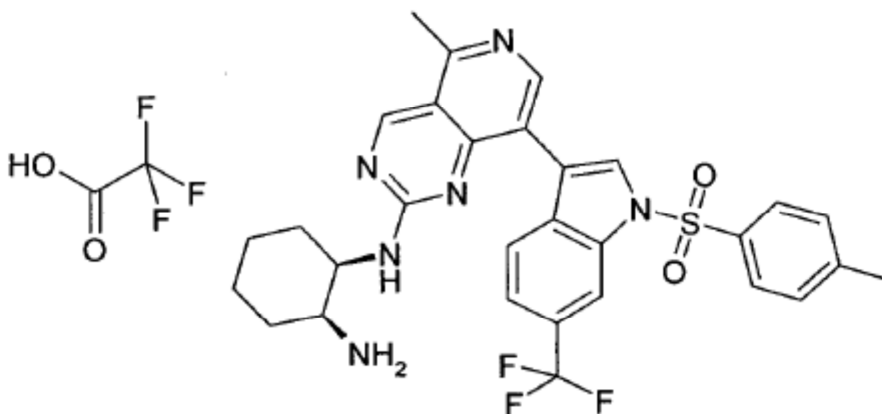


- 5 Éster ter-butílico de ácido ((cis)-2-{5-Metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-carbámico (44.000 mg; 0.063 mmol; 100.00 mol%) fue separado en ambos enantiómeros con una columna quiral.

88.5.1 Enantiómero 1 eluye primero de la columna quiral y da 15 mg; HPLC (Chiralpk AD-H; 25% IP0.5% DEA): (área porcentual) 100 %; Rt 3.23 min. Configuración absoluta arbitraria: Éster ter-butílico de ácido ((1S,2R)-2-{5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-carbámico.

10 88.5.2 Enantiómero 2: Da 18 mg (41%) del compuesto del título; HPLC (Chiralpk AD-H; 25% IP0.5% DEA): (área porcentual) 100 %; Rt 8.57 min. Configuración absoluta arbitraria: Éster ter-butílico de ácido ((1R,2S)-2-{5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-carbámico.

15 88.6 trifluoroacetato de (1S,2R)-N-[5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina



20 Enantiómero 1 del ejemplo 88.5.1 (15.000 mg; 0.022 mmol; 100.00 mol %) fue disuelto en diclorometano (1.000 ml) y ácido trifluoroacético (0.016 ml; 0.216 mmol; 1000.00 mol %). La solución se agitó a temperatura ambiente por 5.5 h y el solvente se retiró al vacío para dar 33 mg (216%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo; HPLC (Método J): (área porcentual) 100 %; Rt 2.536 min.; LC/MS (Método G): Rt 2.256 min; (M+H) 595.3.

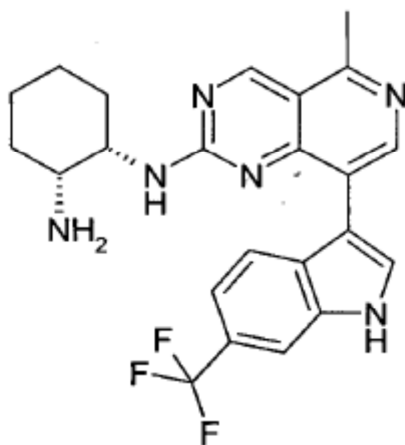
88.7 (1S,2R)-N-[5-metil-8-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

25 Trifluoroacetato de (1S,2R)-N-[5-Metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina del ejemplo 88.6 (33.000 mg; 0.047 mmol; 100.00 mol%) fue disuelto en tetrahidrofurano (3.000 ml) y etanol (1.000 ml). Luego se adicionaron pellas de hidróxido de sodio (0.017 ml; 0.931 mmol; 2000.00 mol %). La solución se agitó por 4 h y el solvente se retiró al vacío. El residuo fue disuelto en DCM y agua. La capa orgánica se lavó con agua, la capa acuosa se lavó con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas hasta secarse para dar 5 mg del compuesto del título en forma de sólido amarillo;

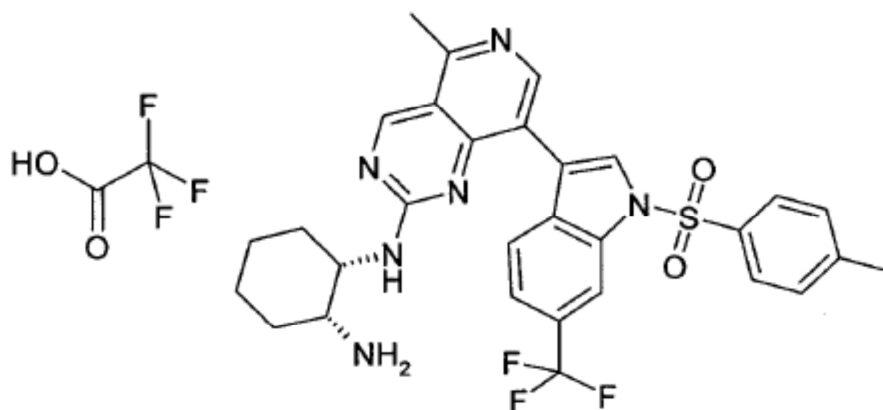
LC/MS (Método H): Rt 1.473 min; (M+H) 441.2.

Ejemplo 89

(1R,2S)-N-[5-metil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina ("A89")



- 5 89.1 Trifluoroacetato de (1R,2S)-N-[5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina



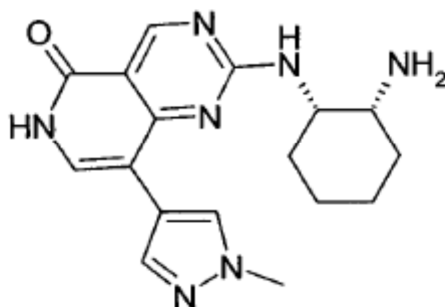
- 10 Enantiómero 2 del ejemplo 88.5.2 (18.000 mg; 0.026 mmol; 100.00 mol %) fue disuelto en diclorometano (1.000 ml) y ácido trifluoroacético (0.020 ml; 0.259 mmol; 1000.00 mol%). La solución se agitó a temperatura ambiente por 5.5 h y el solvente se retiró al vacío para dar 25 mg (131%) del compuesto del título; HPLC (Método J): (área porcentual) 96.4 %; Rt 2.529 min.; LC/MS (Método G): Rt 2.246 min; (M+H) 595.3.

89.2 (1R,2S)-N-[5-metil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

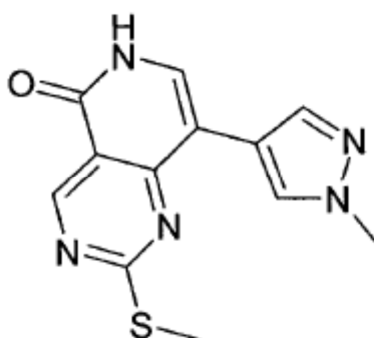
- 15 Trifluoroacetato de (1R,2S)-N-[5-metil-8-[1-(tolueno-4-sulfonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina (25.000 mg; 0.034 mmol; 100.00 mol %) fue disuelto en tetrahidrofurano (3.000 ml) y etanol (1.000 ml). Luego fueron adicionadas pellas de hidróxido de sodio (0.013 ml; 0.680 mmol; 2000.00 mol %). La solución se agitó a temperatura ambiente por 4 h y el solvente se retiró al vacío. El residuo fue disuelto en DCM y agua. La capa orgánica se lavó con agua, la capa acuosa se lavó con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y evaporadas hasta secarse para dar 4 mg (27%) del compuesto del título; HPLC (Método J): (área porcentual) 17.5/82.5 %; Rt 2.095/2.129 min; (doble pico / doble pico); LC/MS (Método G):
- 20 Rt 1.39 min; (M+H) 441.2.

Ejemplo 90

2-((1S,2R)-2-amino-ciclohexilamino)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona ("A90")

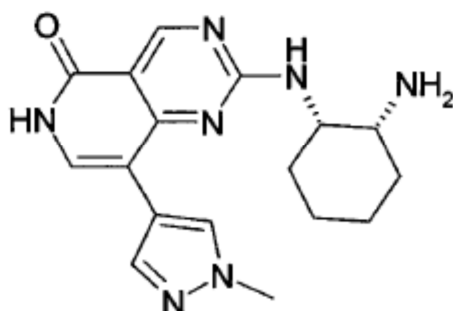


90.1 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



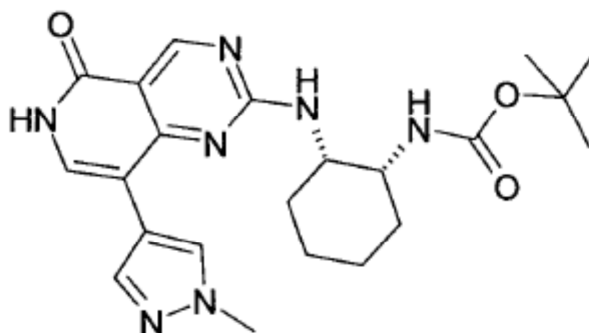
- 5 8-Yodo-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (2.00 g; 6.27 mmol; 1.00 eq.), éster pinacólico de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1.56 g; 7.52 mmol; 1.20 eq.), fosfato tripotásico trihidrato (3.99 g; 18.80 mmol; 3.00 eq.), Xphos Pd-Cl precat (246.55 mg; 0.31 mmol; 0.05 eq.), 1,4-dioxano (80.00 ml; 935.25 mmol; 149.23 eq.) y agua (20.00 ml; 1109.88 mmol; 177.09 eq.) se combinaron y calentaron a 120°C por 4 h. Éster pinacólico de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1.56 g; 7.52 mmol; 1.20 eq.) fue adicionado y todo se calentó durante 14 h. Ester pinacólico de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1.56 g; 7.52 mmol; 1.20 eq.) y Xphos Pd-Cl precat (246.55 mg; 0.31 mmol; 0.05 eq.) fueron adicionados y todo se calentó por 1.5 h. Se adicionaron éster pinacólico de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1.56 g; 7.52 mmol; 1.20 eq.) y Xphos Pd-Cl precat (246.55 mg; 0.31 mmol; 0.05 eq.) y se calentaron por 1.5 h. Se adicionaron acetato de etilo y agua y se filtró. El solvente fue retirado al vacío para dar 1947 mg (114%) crudos del compuesto del título como un sólido marrón; HPLC MS (Método G): Rt 1.61 min; (M+H) 274.1.

90.2 2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona



- 15 8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-metilsulfanil-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (ejemplo 90.1 crudo; 100.00 mg; 0.37 mmol; 1.00 eq.) y cis-1,2-diaminociclohexano (222.02 ml; 1.83 mmol; 5.00 eq.) se calentaron a 150°C por 24 h. Después de enfriar se adicionó agua a la mezcla y se filtró. El residuo da 60 mg (45%) del compuesto del título como un sólido marrón; HPLC MS (Método G): (área porcentual) 94.11 %; Rt 1.62 min; (M+H) 340.2.

- 20 90.3 Éster ter-butílico de ácido {(1R,2S)-2-[8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5,6-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



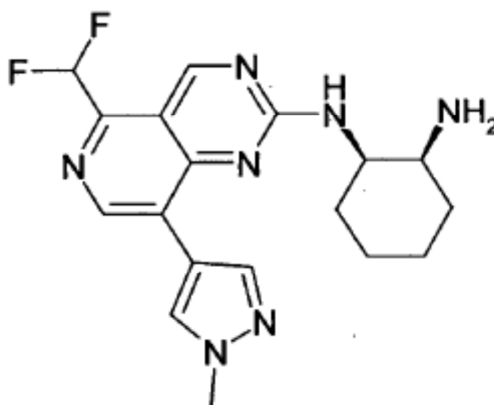
2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (ejemplo 90.2; 59.70 mg; 0.17 mmol; 1.00 eq.) fue disuelta en tetrahidrofurano (900.00 ml; 11.11 mmol; 67.10 eq.), se adicionó trietilamina (34.42 ml; 0.25 mmol; 1.50 eq.) y dicarbonato de di-ter-butilo (38.96 ml; 0.18 mmol; 1.10 eq.) en tetrahidrofurano (150.00 ml; 1.85 mmol; 11.18 eq.). La mezcla se agitó por 14 h. Dicarbonato de di-ter-butilo (0.04 ml; 0.18 mmol; 1.10 eq.) y trietilamina (0.03 ml; 0.25 mmol; 1.50 eq.) fueron adicionados y la reacción se agitó por 14 h. Dicarbonato de di-ter-butilo (0.04 ml; 0.18 mmol; 1.10 eq.) y trietilamina (0.03 ml; 0.25 mmol; 1.50 eq.) fueron adicionados. Dicarbonato de di-ter-butilo (0.04 ml; 0.18 mmol; 1.10 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (5.00 mg; 0.04 mmol; 0.25 eq.) Fueron adicionados. La mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue retirado al vacío para dar 83 mg (114%) del compuesto del título como un sólido marrón.

90.4 2-((1S,2R)-2-amino-ciclohexilamino)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona

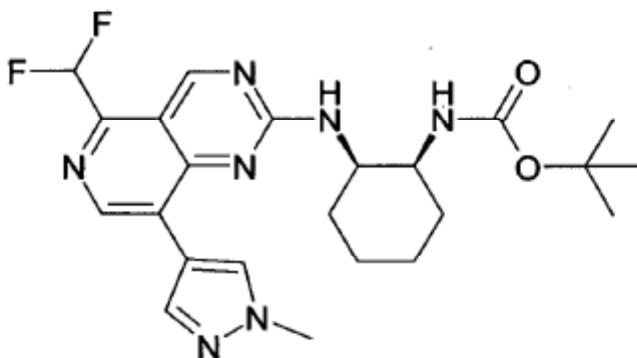
Éster ter-butilico de ácido {(1R,2S)-2-[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5,6-dihidro-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (ejemplo 90.3; 83.10 mg; 0.19 mmol; 1.00 eq.), acetato de etilo (10.00 ml; 102.15 mmol; 540.24 eq.) y ácido clorhídrico (1 N) (1.89 ml; 1.89 mmol; 10.00 eq.) Se pusieron en un vial y se calentaron durante 2 h a 50°C. Ácido clorhídrico (1 N) (1928.55 mg; 1.89 mmol; 10.00 eq.) y 2 mL de acetato de etilo fueron adicionados y todo se agitó por 14 h. Acetato de etilo y agua fueron adicionados y la capa orgánica se lavó tres veces con agua, luego la capa acuosa combinada se llevó a pH alcalino y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron evaporadas hasta secarse y el residuo fue purificado mediante HPLC de fase inversa para dar 5 mg del compuesto del título como un sólido incoloro; HPLC (Método J): (área porcentual) 100 %; Rt 2.31 min.; LC/MS (Método H): Rt49 min.; (M+H) 340.1.

Ejemplo 91

(1R,2S)-N-[5-difluorometil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido-[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina ("A91")



91.1 Éster ter-butilico de ácido {(1S,2R)-2-[5-difluorometil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido-[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico



Éster ter-butílico de ácido [(1S,2R)-2-(5-Difluorometil-8-yodo-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-carbámico (66.00 mg; 0.086 mmol; 1.000 eq.), éster pinacólico de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (21.42 mg; 0.103 mmol; 1.200 eq.), acetato de paladio (II) (47% Pd) (0.96 mg; 0.004 mmol; 0.050 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (3.52 mg; 0.009 mmol; 0.100 eq.) y carbonato de potasio (34.95 mg; 0.253 mmol; 2.948 eq.) fueron adicionados y suspendidos en éter dimetílico de etilenglicol (0.89 ml; 8.578 mmol; 100.000 eq.) y agua (0.31 ml; 17.157 mmol; 200.000 eq.) mientras se purgaba nitrógeno a través de la suspensión. La suspensión fue calentada en el microondas por 45 min a 150°C. El solvente fue retirado al vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash para dar 33 mg (81%) del compuesto del título;

10 LC/MS (Método G): 100 %; Rt 2.299 min.; (M+H) 474.3.

91.2 (1R,2S)-N-[5-difluorometil-8-metil-1H-pirazol-4-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

15 Éster ter-butílico de ácido {(1S,2R)-2-[5-Difluorometil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-carbámico (33.00 mg; 0.070 mmol; 1.000 eq.) fue disuelto en acetato de etilo (1.57 ml). Se adicionó ácido clorhídrico (1 N) (348.45 ml; 0.348 mmol; 5.000 eq.) y se agitó a temperatura ambiente por 14 h y 3 días a 50°C. El solvente fue retirado al vacío para dar 28 mg (99%) del compuesto del título en forma de un sólido color naranja; LC/MS (Método G): (área porcentual) 100 %; Rt 1.573 min.; (M+H) 374.2;

¹H RMN (500 MHz, DMSO + CF₃SO₃D) δ [ppm] 3.81 - 3.72 (m, 1 H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (s, 3H), 1.83 - 1.59 (m, 4H), 1.57 - 1.34 (m, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 1 H), 9.76 - 9.44 (s, 1 H), 9.06 - 8.80 (s, 1 H), 8.59 - 8.48 (s, 1 H), 8.39 - 8.21 (s, 1 H), 7.56 - 6.98 (t, J = 53.5 Hz, 1H).

20 Datos farmacológicos

Tabla 2 Inhibición de Syk de algunos compuestos representativos de la fórmula I (Nota: los compuestos marcados con *no caen dentro de la fórmula I)

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo de enzima)		Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo de enzima)	
"A1"	A		"A34"		
"A2"	B		"A35"	B	
"A3"	B		"A36"	C	
"A4"	C		"A37"	C	
"A5"	C		"A38"		
"A6"	C		"A39"		
"A7"	C		"A40"	A	
"A8"	B		"A41"	A	
"A9"	C		"A42"	C	
"A10"	A		"A43"	C	
"A11"	C		"A44"	B	
"A12"			"A45"	A	
"A13"			"A46"	A	
"A14"	B		"A47"		
"A15"			"A48"		
"A16"			"A49"	A	
"A17"	B		"A50"		
"A18"	A		"A61"	C	
"A19"	A		"A62"	A	

Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo de enzima)		Compuesto No.	IC ₅₀ SYK (ensayo de enzima)	
"A20"	B		"A63"	A	
"A21"	C		"A65"	A	
"A22"	A		"A66"	C	
"A23"	B		"A67"	C	
"A24"	A		"A68" *	A	
"A25"	C		"A69" *	B	
"A26"	C		"A72"	A	
"A27"	A		"A76"	A	
"A28"			"A77" *	A	
"A29"	C		"A79" *	C	
"A30"	C		"A80"	C	
A31"	B		"A81"	B	
A32"	C		"A82"	A	
A33"	C		"A85"	B	
			"A87"	A	
			"A88"	C	
			"A89"	A	
			"A91"	B	
IC50: <0.1 mM = A; 0.1-1 mM = B; 1-50 mM = C					

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 5 Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrogeno-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8 y la solución se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I se mezclan con 99.5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

- 20 Una mezcla of 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1.2 kg de almidón de patata, 0.2 kg de talco y 0.1 kg de estearato de magnesio se comprime de manera convencional para dar comprimidos de tal modo que cada comprimido contenga 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

Se comprimen comprimidos de modo análogo al ejemplo E y a continuación se recubren de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

- 25 Ejemplo G: Cápsulas

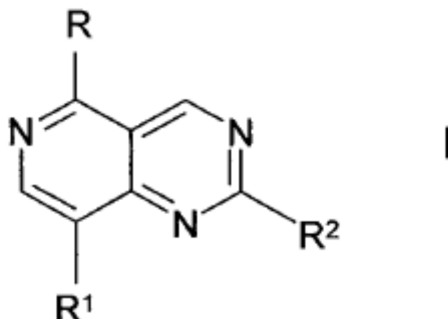
Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de modo que cada cápsula contenga 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de modo estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la cual

- 5 R significa H, OH, A o NR^4R^4 ,
 R^1 significa Ar^1 , Het^1 , CN, A or $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}^1$,
 R^2 significa Het^2 , NR^3Cic , $\text{NR}^3\text{CR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{CR}^3(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OA}$ o $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$,
 Ar^1 significa fenilo, el cual se encuentra mono-, di- o trisustituido por A, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, Hal, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ y/o $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,
- 10 Het^1 significa 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidropiridinilo, 1,3-dihidro-benzimidazolilo, pirazolilo, cromano, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazinilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]-oxazinilo, 4H-benzo[1,4]oxazinilo, benzimidazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3- o 2,3-dihidro-indolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, CN, OH, OA, Hal, SO_2NH_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$ y/o $=\text{O}$,
- 15 Het^2 significa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropirano, pirazolilo, indazolilo, azetidino o octahidro-benzimidazolilo, cada uno de los cuales está mono-, di- o trisustituido por Hal, A, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NA}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ y/o $(\text{CH}_2)_n\text{OA}$,
 Het^3 significa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tiazolilo o triazolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono- o disustituido por A y/o $=\text{O}$,
- 20 R^3 significa H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
 R^4 , R^4 cada uno, independientemente uno de otro, significan H o A,
A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en cuyo caso 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o uno o dos grupos CH_2 no adyacentes pueden reemplazarse por O y/o NH, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,
- 25 Cyc significa alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, que puede estar sin sustituir o monosustituido por NH_2 , CN, CONH_2 o OH,
m significa 0, 1 o 2,
n significa 0, 1, 2, 3 o 4,
p significa 1, 2, 3 o 4,
- 30 y solvatos, sales, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los cuales

Ar^1 significa fenilo que se encuentra mono-, di- o trisustituido por A, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^3$ y/o SO_2NH_2 ,

y solvatos, sales, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en los cuales

5 Het¹ significa 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidropiridinilo, 1,3-dihidro-benzimidazolilo, pirazolilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazinilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]-oxazinilo, 4H-benzo[1,4]oxazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3- o 2,3-dihidroindolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, CN, OH, OA, Hal, y/o =O,

y solvatos, sales, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

10 4. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-3 en los cuales

Het² significa piperidinilo u octahidro-benzimidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido por A, (CH₂)_nOH o (CH₂)_nOA,

y solvatos, sales, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15 5. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-4 en los cuales

R significa H, OH, A o NR⁴R⁴,

R¹ significa Ar¹, Het¹, CN, A o -C≡C-Ar¹,

R² significa Het², NR³Cyc, NR³CR³CON(R³)₂, NR³[C(R³)₂]_pCR³(NH₂)CH₂OA o NR³[C(R³)₂]_pN(R³)₂, Ar¹ significa fenilo, el cual se encuentra mono-, di- o trisustituido por A, (CH₂)_nHet³ y/o SO₂NH₂,

20 Het¹ significa 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidropiridinilo, 1,3-dihidro-benzimidazolilo, pirazolilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazinilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]-oxazinilo, 4H-benzo[1,4]oxazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3- o 2,3-dihidroindolilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, CN, OH, OA, Hal, y/o =O,

25 Het² significa piperidinilo u octahidro-benzimidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido por A, (CH₂)_nOH o (CH₂)_nOA,

Het³ significa triazolilo,

R³ significa H o alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

R⁴, R⁴, cada uno, independientemente uno de otro, significan H o A,

30 A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en cuyo caso 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden reemplazarse por O y/o NH,

o

alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,

Cyc significa alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C, que puede estar sin sustituir o monosustituido por NH₂, CN, CONH₂ o OH,

35 m significa 0, 1 o 2,

n significa 0, 1, 2, 3 o 4,

p significa 1, 2, 3 o 4,

y solvatos, sales, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

40 6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

No.	Nombre
"A1"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A2"	(1R,2S)-N-[8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina clorhidrato
"A3"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(3-[1,2,3]triazol-2-il-fenilo)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A4"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A5"	{1-[5-Amino-8-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-metanol
"A6"	N2-(2-Amino-etil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]-pirimidina-2,5-diamina
"A7"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(4-ter-butil-fenilo)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A8"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A9"	5-Amino-2-(cis-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidina-8-carbonitrilo
"A10"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A11"	2-((cis)-3-Metil-octahidro-benzoimidazol-1-il)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ilamina
"A12"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-metil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A13"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-(4-trifluorometoxi-fenilo)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A14"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-(4-trifluorometoxi-fenilo)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A15"	{1-[5-Ciclopropilamino-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-metanol
"A16"	{1-[5-Dietilamino-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]-piperidin-4-il}-metanol
"A17"	N2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexil)-8-fenilo-pirido[4,3-d]-pirimidina-2,5-diamina
"A18"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(7-metoxi-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A19"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A20"	N2-(R)-2-Amino-3-metoxi-propil)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidina-2,5-diamina
"A21"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-m-tolil-pirido[4,3-d]-pirimidina-2,5-diamina
"A22"	N2-((cis)-2-Amino-ciclohexil)-8-m-tolil-pirido[4,3-d]-pirimidina-2,5-diamina
"A23"	2-[5-Amino-2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-1H-indol-5-carbonitrilo
"A24"	N2-(cis-2-Amino-ciclohexil)-8-(1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]-pirimidina-2,5-diamina
"A25"	cis-N-[8-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A26"	(1S,2R)-N-[8-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A27"	(1S,2R)-N-[8-(1H-Indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A28"	3-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-bencenosulfonamida
"A29"	(1S,2R)-N-[8-(4,4-Dimetil-croman-7-il)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A30"	(R)-3-Metoxi-N1-(8-m-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-propano-1,2-diamina
"A31"	(1S,2R)-N-(8-m-Tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il)-ciclohexan-1,2-diamina
"A32"	Amida de ácido (R)-4-Metil-2-(8-m-tolil-pirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)-pentanoico
"A33"	(1S,2R)-N-[8-(4,5,6,7-Tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A34"	6-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
"A35"	(1S,2R)-N-[8-(3-Metoxi-feniloetil)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A36"	(1S,2R)-N-[8-(1H-Benzimidazol-5-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A37"	5-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona
"A38"	(1S,2R)-N-[8-(1,2,3,6-Tetrahidro-piridin-4-il)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A39"	(1S,2R)-N-[8-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A40"	(1S,2R)-N-[8-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A41"	(1S,2R)-N-[8-(6-Trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A42"	(1S,2R)-N-[8-(6-Fluoro-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A43"	(1S,2R)-N-[8-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A44"	3-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-1H-indol-5-carbonitrilo
"A45"	3-[2-((1R,2S)-2-Amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
"A46"	(1S,2R)-N-[8-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A47"	(1S,2R)-N-[8-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A48"	(R)-N1-[8-(1H-Indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-3-metoxi-propano-1,2-diamina
"A49"	cis-N3-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]tetrahidropiran-3,4-diamina
"A50"	cis-N4-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]tetrahidropiran-3,4-diamina
"A51"	cis-3,3-Difluoro-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A52"	cis-3-Fluoro-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A53"	cis-4,4-Difluoro-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A54"	cis-4-Fluoro-N 1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A55"	cis-4,4-Difluoro-N2-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A56"	cis-4-Fluoro-N2-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A57"	(1S,2S)-3,3-Difluoro-N2-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A58"	cis-3-Fluoro-N2-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A59"	cis-2-[8-[6-(Trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]-pirimidin-2-il]amino]ciclohexanol
"A60"	3,3,3-Trifluoro-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]propano-1,2-diamina
"A61"	(2R)-3-Metoxi-N1-[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]propano-1,2-diamina

No.	Nombre
"A62"	(2R)-4-Metil-2-[[8-[6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]amino]pentanamida
"A63"	cis-N2-[8-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A64"	N2-[8-[7-(Trifluorometil)-1H-indol-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexan-1,2-diamina
"A65"	Amida de ácido (R)-2-[8-(6-Ciano-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il-amino]-4-metil-pentanoico
"A66"	(1S,2R)-N-[8-(4-Metil-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A67"	3-[2-((R)-2-Amino-3-metoxi-propilamino)-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
"A70", "A71"	(cis)-2-[8-(1-bencenosulfonil-1H-indol-3-il)-pirido-[4,3-d]pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanol
"A72"	3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-7-carbonitrilo
"A73", "A74"	3-[2-((cis)-2-hidroxi-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
"A76"	(1S,2R)-N-[8-(1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il]-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A80"	3-(2-ciclohexilamino-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)-1H-indol-6-carbonitrilo
"A81"	(1S,2R)-N-[8-(7-fluoro-1H-indol-2-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A82"	(1S,2R)-N-[5-difluorometil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A85"	3-[2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-5-metil-pirido[4,3-d]-pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
"A86"	2-((cis)-2-amino-ciclohexilamino)-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
"A87"	3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-5-difluorometil-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
"A88"	(1S,2R)-N-[5-metil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A89"	(1R,2S)-N-[5-metil-8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina
"A90"	2-((1S,2R)-2-amino-ciclohexilamino)-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona
"A91"	(1R,2S)-N-[5-difluorometil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirido-[4,3-d]pirimidin-2-il]-ciclohexan-1,2-diamina

y solvatos, sales, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 5 7. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1-6 y sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque

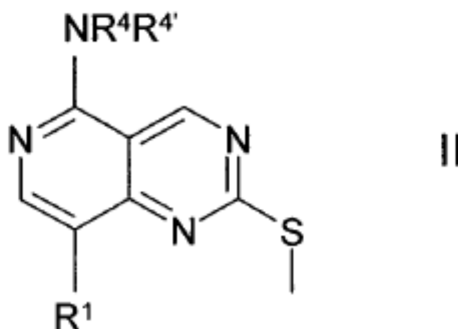
a) para la preparación de compuestos de la fórmula I,

en la cual

R significa NR^4R^4 y

- 10 R^2 significa NR^3Cyc , $\text{NR}^3\text{CR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{CR}^3(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OA}$ o $\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la cual R^1 , R^4 , R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III

- 15 $\text{R}^2\text{-NHR}^3$ III

en la cual R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

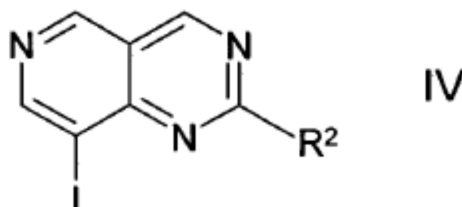
o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I,

en la cual

R significa H,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la cual R^1 , R^4 , R^4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula V

R^1 -L V

en la cual R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

y L significa un grupo de ácido borónico o un éster de ácido borónico,

en un acoplamiento de tipo Suzuki,

y/o

una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

8. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un soporte, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento y/o prevención de condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, condiciones autoinmunes, condiciones alérgicas, condiciones reumáticas, condiciones de trombosis, cáncer, infecciones, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades cardiovasculares y condiciones metabólicas, y el tratamiento y/o la prevención comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

10. Compuestos para el uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer de acuerdo con la reivindicación 9, en cuyo caso el cáncer que va a tratarse es un tumor sólido o tumor del sistema sanguíneo e inmune.

11. Compuestos para usar de acuerdo con la reivindicación 10, cuyo caso el tumor sólido se origina del grupo de tumores del epitelio, la vejiga, el estómago, los riñones, de cabeza y cuello, el esófago, la cervix, la tiroides, los intestinos, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe, los huesos, incluidos condrosarcoma y sarcoma de Ewing, células germinales, incluidos tumores de tejido embrionario y/o el pulmón, del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, neurofibroma, angiosarcoma, carcinoma de mama y/o melanoma maligno.

12. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 9 en cuyo caso el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de artritis reumatoide, lupus sistémico, asma, esclerosis múltiple, osteoartritis, lesión isquémica, arteritis de células gigantes, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes, fibrosis cística, psoriasis, síndrome de Sjögrens y rechazo del trasplante de órganos.

13. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 9 en cuyo caso el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson.

14. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 9 en cuyo caso el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de leishmaniasis, micobacterias, incluidas *M. leprae*, *M. tuberculosis* y/o *M. avium*, leishmaniasis, plasmodio, virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein Barr, virus de Herpes simplex, virus de la hepatitis C.

- 5 15. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos otro ingrediente activo medicamentoso.

16. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

- 10 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

17. Compuestos seleccionados del grupo

No.	Nombre
"A68"	(3R,4R)-N4-[8-(1H-Indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-tetrahidro-piran-3,4-diamina
"A69"	3-[2-((3R,4R)-3-Amino-tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
"A75"	3-[2-((S)-5,5-difluoro-piperidin-3-ilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
"A77"	Amida de ácido 3-[2-((1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carboxílico
"A78", "A79"	(3-fluoro-piperidin-3-ilmetil)-[8-(6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirido[4,3-d]pirimidin-2-il]-amina
"A83"	3-[2-(2-amino-3,3,3-trifluoro-propilamino)-pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

- 15 y solvatos, sales, enantiómeros, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas mezclas de los mismos en todas las proporciones.