

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 759**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 403/12	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
C07D 413/04	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2012** **PCT/US2012/054877**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013** **WO13040044**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012** **E 12766773 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2755958**

54 Título: **Derivados de aminopirimidina para uso como moduladores de la actividad de la quinasa**

30 Prioridad:

12.09.2011 US 201161533606 P

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

15.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LAN, RUOXI;
HUCK, BAYARD R.;
CHEN, XIAOLING;
DESELM, LIZBETH CELESTE;
XIAO, YUFANG;
QIU, HUI;
NEAGU, CONSTANTIN;
MOCHALKIN, IGOR y
JOHNSON, THERESA L.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 646 759 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 aminopirimidina para uso como moduladores de la actividad de la quinasa

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a una serie de compuestos de amina heterocíclica que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, en mamíferos. También se incluyen en la presente invención tales compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente seres humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Resumen de la técnica relacionada

- 10 Las proteínas quinasas constituyen una familia grande de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Las quinasas se pueden clasificar en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos secuenciales que generalmente corresponden a cada una de estas familias de quinasas (por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); García-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).

- 15 Las quinasas de proteínas se pueden caracterizar por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras quinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína quinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

- 20 Las quinasas regulan muchos procesos celulares diferentes que incluyen, pero no se limitan a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a las proteínas diana. Estos eventos de fosforilación actúan como conmutadores de encendido/apagado molecular que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estrés ambiental o nutricional, etc. La proteína quinasa apropiada funciona en vías de señalización para activar o inactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, una proteína reguladora, un receptor, una proteína del citoesqueleto, un canal iónico o una bomba, o un factor de transcripción. La señalización no controlada debido al control defectuoso de la fosforilación de la proteína ha sido implicada en una serie de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, enfermedades y condiciones del sistema nervioso central y angiogénesis.

- 25 La proteína quinasa 70S6K, la proteína quinasa ribosomal p70S6K de 70 kDa (también conocida como SK6, p70/p85 S6 quinasa, p70/p85 ribosomal S6 quinasa y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteínas quinasas. p70S6K es una serina treonina quinasa que es un componente de la ruta fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT. p70S6K está en dirección 3' de PI3K, y la activación se produce a través de la fosforilación en un número de sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) ya que la rapamicina actúa para inhibir la actividad de p70S6K. p70S6K está regulado por los objetivos AKT y PKCζ en dirección 3' de PI3K. Akt fosforila directamente e inactiva TSC2, activando así mTOR. Además, los estudios con alelos mutantes de p70S6K que inhibieron por wortmannina, pero no por rapamicina sugieren que la ruta de PI3K puede exhibir efectos en p70S6K independiente de la regulación de la actividad de mTOR.

- 35 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas por fosforilación de la proteína ribosomal S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con la traducción aumentada de ARNm que codifican componentes del aparato de traducción, incluyendo proteínas ribosómicas y factores de elongación de traslación, cuyo aumento de expresión es esencial para el crecimiento y proliferación celular. Estos ARNm contienen un tramo de oligopirimidina en su inicio 5' transcripcional (denominado 5'TOP), que se ha demostrado es esencial para su regulación en el nivel de traducción.

- 40 Además de su implicación en la traducción, la activación de p70S6K también ha estado implicada en el control del ciclo celular, la diferenciación celular neuronal, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en las metástasis tumorales, la respuesta inmune y la reparación tisular. Los anticuerpos a p70S6K abolen la entrada controlada por respuesta mitogénica de fibroblastos de rata en la fase S, indicación de que la función p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a S en el ciclo celular. Además, se ha identificado la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular mediante rapamicina como consecuencia de la inhibición de la producción de la forma hiperfosforilada activada de p70S6K.

Se apoya un papel para p70S6K en la proliferación de células tumorales y protección de células de la apoptosis basándose en su participación en la transducción, sobreexpresión y activación de la señal del receptor del factor de crecimiento en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis de Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K estaba acompañada de aumentos correspondientes en ARNm y expresión de proteína, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

El cromosoma 17q23 se amplifica en hasta un 20% de tumores de mama primario, en 87% de tumores de mama que contienen mutaciones de BRCA2 y en 50% de tumores que contienen mutaciones de BRCA1, así como otros tipos de cáncer como el de páncreas, vejiga y neuroblastoma (Véase M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). Se ha demostrado que las amplificaciones 17q23 en cáncer de mama implican los genes PAT1, RAD51C, PS6K, y SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375).

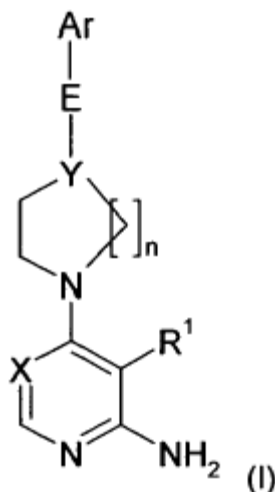
El gen p70S6K ha sido identificado como un objetivo de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado asociación estadísticamente significativa entre amplificación y mal pronóstico. Se observó inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la quinasa en dirección 5' mTOR. Se informó una asociación lineal significativa entre la progresión de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K. En respuesta al estrés energético, el supresor de tumores LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y le permite inactivar la ruta mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 causan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidad de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas pulmonares albergan la inactivación de las mutaciones LKB1. p70S6K ha sido implicado en enfermedades y trastornos metabólicos. Se informó de que la ausencia de p70S6K protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta, mientras que mejora la sensibilidad a la insulina. Se apoya un papel para p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a insulina, hiperglicemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia basándose en los hallazgos.

Los compuestos descritos como apropiados para la inhibición de p70S6K se describen en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/093419, WO 10/056563, WO 12/013282, WO 12/016001 y WO 12/069146.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que modulen la actividad de la quinasa. Esta modulación de la proteína quinasa incluye, pero no se limita a, la inhibición de p70S6K y la inhibición de Akt útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente aquellas relacionadas con la hiperactividad de las proteínas quinasas anteriormente mencionadas, tales como cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades, así como su solubilidad, depuración metabólica y características de biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona nuevos compuestos de pirimidinilo y piridinilamina heterocíclicos y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de quinasas y útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los compuestos se definen por la fórmula (I):



y sales, solvatos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

X es N o CH;

Y es N o CR²;

- 5 E es un enlazante de alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que puede estar no sustituido o mono- o disustituido con Hal, OH, CN o NH₂, en el que un grupo CH₃ puede estar sustituido por Cyc¹, Cyc², CONH₂, CF₃, y en el que uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar sustituidos por -O- o -NH-, y en el que un grupo CH puede estar sustituido por -N-;

o si Y es CNH₂, E también puede ser -CH(R³)-NH-CO- o -CO-NH-CH(R³)-;

R¹ es CN, CONH₂, Hal, LA, O(LA), Ar, Cyc¹ o Cyc²;

- 10 R² es H, NH₂, Hal o CN;

R³ es H o LA,

Hal es F, Cl, Br o I;

LA es una cadena hidrocarburo lineal saturada o parcialmente insaturada, no ramificada o ramificada que tiene 1, 2, 3 4, 5 o 6 átomos de C, en la que 1, 2 o 3 H átomos puede estar sustituido por Hal u OH;

- 15 Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de esqueleto, que puede estar no sustituidos o, independientemente uno del otro, mono- o disustituidos por Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, CHO y CO(LA), y/o monosustituidos por Cyc² o OCyC²;

- 20 Cyc¹ es un homo- o heterociclo alifático monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos, seleccionado entre O, S y N, que puede estar mono- o disustituidos por Hal, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-;

Cyc² es un homo- o heterociclo alifático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, seleccionado entre O, S y N, que puede estar mono- o disustituido por Hal o LA; y

n es 1 o 2.

- 25 En una realización preferida adicional los compuestos de la invención se ajustan a las subfórmulas 1 a 13 de fórmula (I), en la que

en la subfórmula 1

X es N,

en la subfórmula 2

Y es N o CH,

- 30 en la subfórmula 3

R¹ es Hal, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,

en la subfórmula 4

Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),

en la subfórmula 5

- 35 E es un enlazante de metilo que está sustituido por aminometilo, en la que el grupo amino del aminometilo está no sustituido, o mono- o disustituido por LA, o E es un enlazante de metilo que está sustituido por (azetidin-1-il)metilo,

en la subfórmula 7

X es N,

Y es N o CH,

R¹ es Hal, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,

en la subfórmula 8

X es N,

Y es N o CH,

5 Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),

en la subfórmula 9

X es N,

Y es N o CH,

10 E es un enlazante de metilo que está sustituido por aminometilo, en la que el grupo amino del aminometilo está no sustituido, o mono- o disustituido por LA, o E es un enlazante de metilo que está sustituido por (azetidin-1-il)metilo,

en la subfórmula 10

X es N,

Y es CNH₂,

E es -CH(R³)-NH-CO- o -CO-NH-CH(R³)-,

15 R¹ es Hal, CONH₂, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,

R³ es H, CH₂CONH₂ o LA,

en la subfórmula 11

X es N,

Y es CNH₂,

20 E es -CH(R³)-NH-CO- o -CO-NH-CH(R³)-,

R¹ es Hal, CONH₂, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,

R³ es H, CH₂CONH₂ o LA,

Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),

en la subfórmula 12

25 X es N,

Y es CNH₂,

E es -CH(R³)-NH-CO- o -CO-NH-CH(R³)-,

R³ es H, CH₂CONH₂ o LA,

Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),

30 en la subfórmula 13

X es N,

Y es N o CH,

E es un enlazante de metilo que está sustituido por aminometilo, en la que el grupo amino del aminometilo está no sustituido, o mono- o disustituido por LA, o E es un enlazante de metilo que está sustituido por (azetidin-1-il)metilo,

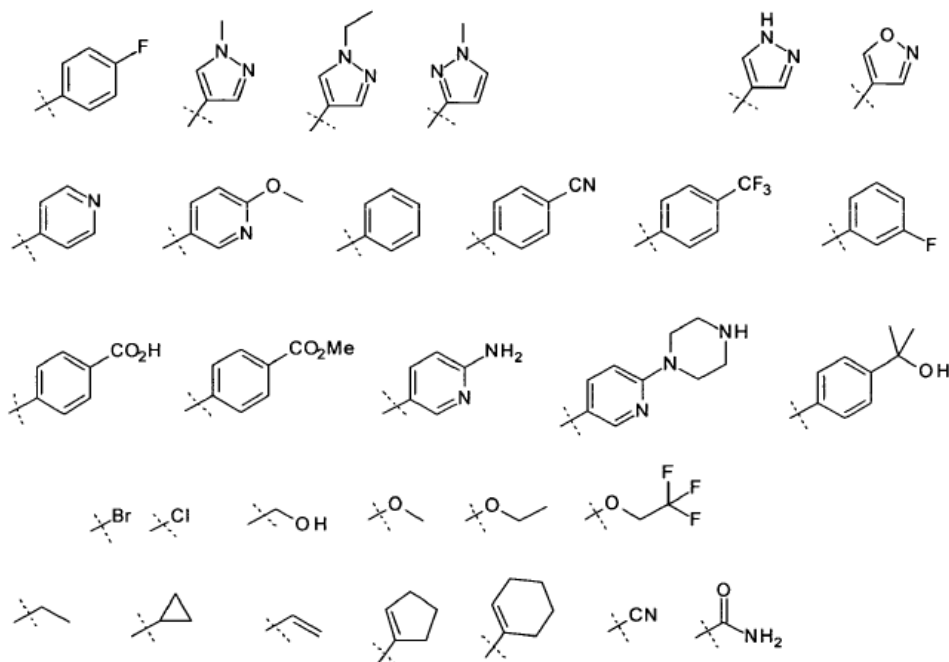
Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),

R¹ es Hal, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,

y sales, solvatos o solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

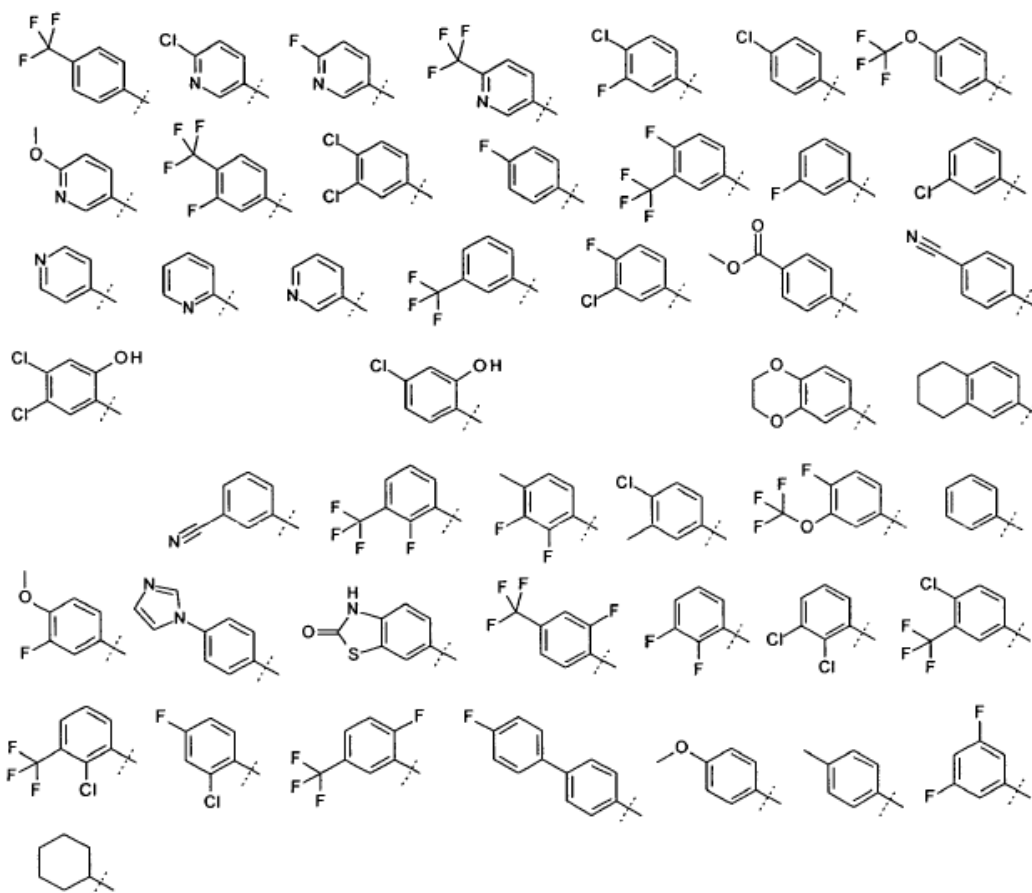
5 En otras realizaciones preferidas adicionales, los sustituyentes designados R¹, en la fórmula (I), se exponen en la tabla 1.

Tabla 1: Sustituyentes preferidos para R¹ en la fórmula (I):



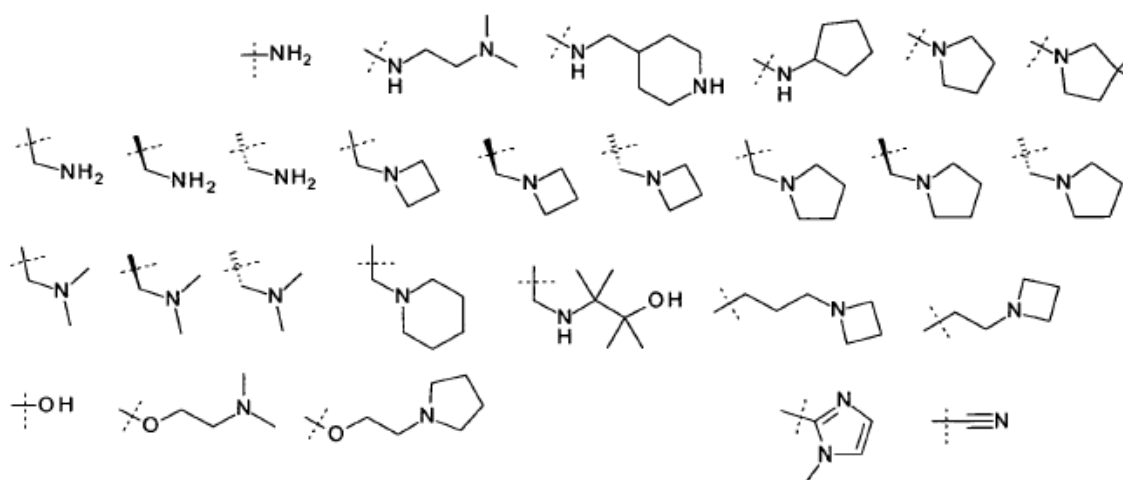
En otras realizaciones preferidas, los sustituyentes designados Ar, en la fórmula (I), se exponen en la tabla 2.

Tabla 2: Sustituyentes preferidos para Ar en la fórmula (I):



En otras realizaciones preferidas, los sustituyentes designados E, en la fórmula (I), se exponen en la tabla 3.

Tabla 3: Sustituyentes preferidos para E en la fórmula (I):



Los compuestos de la presente invención pueden formar compuestos profármacos. "Compuesto profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención en condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo enzimáticamente o sin compromiso enzimático. Ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el grupo amino de un compuesto de la presente invención está acilado, alquilado o

fosforilado, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en el que el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o convertido en el borato, por ejemplo, acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en los que el grupo carboxilo está esterificado o amidado, o en los que un grupo sulfhidrilo forma un puente disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo, un péptido, que suministra el fármaco selectivamente a un objetivo y/o al citosol de una célula. Estos compuestos se pueden producir a partir de compuestos de la presente invención según métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención se convierte, por ejemplo, en un alquil-, aril-, colina-, amino, aciloximetilester, linolenoilester.

Los compuestos de la presente invención también pueden formar metabolitos.

- 10 Cuando se puede producir tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo de ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol, se reivindican por separado y juntas como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, conformadores y similares. Si se desea, los isómeros se pueden separar por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para los
- 15 enantiómeros, por ejemplo, mediante el uso de fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereómeros, esto es, acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, posterior separación de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención se puede obtener a partir de la síntesis estereoselectiva mediante el uso de materiales de partida ópticamente puros.
- 20 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables, en particular
- 25 sus sales farmacéuticamente utilizables. De este modo, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal y se pueden usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos
- 30 de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, esto es, grupos que se pueden protonar, pueden estar presentes en forma de sal, y se pueden utilizar de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos apropiados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico,
- 35 ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adipico, y otros ácidos conocidos para el experto en el arte. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las
- 40 sales respectivas se pueden obtener por métodos habituales que son conocidos para un experto en el arte, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un solvente o dispersante, o mediante intercambio de aniones o intercambio de cationes con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente apropiadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que se pueden usar, por ejemplo, como
- 45 productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

El término "sustituido" se refiere preferiblemente a la sustitución por los sustituyentes mencionados anteriormente, en los que es posible una pluralidad de diferentes grados de sustitución, a menos que se indique lo contrario.

Todas las sales, derivados, solvatos, solvatos de sales y estereoisómeros de estos compuestos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.

- 50 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. De acuerdo con lo anterior, se pueden presentar en diversas formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. Por lo tanto, la invención se refiere también a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), a los enantiómeros, a los racematos, a los diastereómeros y a los hidratos y solvatos de estos compuestos.

- 55 Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas para el experto en el arte o incluso empleadas como tales en la síntesis.

En el caso de aminoracémicas, se forman diastereoisómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución apropiados son los ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protegidos adecuadamente (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución de enantiómeros cromatográficos con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados químicamente inmovilizados sobre sílica gel). Los eluyentes apropiados para este fin son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo, en la proporción 82:15:3. Un método para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o un compuesto profármaco del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que forman el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más otros compuestos adicionales como ingredientes activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, o un compuesto de profármaco u otros inhibidores de p70S6K. Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones apropiadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la ruta más apropiada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se van a tratar y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer, tales como cáncer de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, de páncreas, de mama, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, de ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma, neoplasias hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi, o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer que se va a tratar se elige entre cáncer de mama, colorrectal, pulmón, cáncer de próstata o de páncreas o glioblastoma.

La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como enfermedades moduladas por la cascada p70S6K en mamíferos o trastornos mediados por proliferación aberrante, tal como el cáncer y la inflamación.

La invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad y degeneración macular relacionada con la edad.

Esta invención también se refiere a un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad de otra terapéutica contra el cáncer, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, y del quimioterapéutico son conjuntamente eficaces para inhibir el crecimiento celular anormal. Muchos productos terapéuticos contra el cáncer son actualmente conocidos en la técnica. En una realización, el agente terapéutico contra el cáncer es un quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En otra realización, el fármaco contra el cáncer es un anticuerpo seleccionado del grupo que

consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En otra realización más, el agente terapéutico contra el cáncer es un inhibidor de otra proteína quinasa, tal como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocido como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

Se describe adicionalmente un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con terapia de radiación, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, están en combinación con la terapia de radiación efectiva en la inhibición del crecimiento anormal de células o en el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar cómo se describe en este documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con fines de eliminación y/o inhibición del crecimiento de tales células.

De acuerdo con lo anterior, se describe adicionalmente un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para tratar con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya cantidad es eficaz está sensibilizando células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar cantidades efectivas de tales compuestos descritos en este documento. La invención también describe un método para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, siendo preferidas las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0.1 por ciento del compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal, por ejemplo, como gotas líquidas o pulverización.

Los comprimidos, pastillas, cápsulas y similares pueden contener también un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o un elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como el sabor cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua adecuadamente mezclado con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles

líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas apropiadas de los mismos y aceites vegetales.

5 Se puede emplear cualquier ruta de administración apropiada para proporcionar un mamífero, especialmente un ser humano, con una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

15 La dosificación eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, de la afección que se está tratando y de la gravedad de la afección que se está tratando. Dicha dosificación puede ser determinada fácilmente por un experto en el arte.

20 Cuando se trata o previene el cáncer, la inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que se indican los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosis diaria de aproximadamente 0.01 miligramo a aproximadamente 100 miligramo por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente suministrado como una dosis diaria única. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 2000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos. Estos regímenes de dosificación mencionados anteriormente se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

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

a) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal, o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y

30 b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo adicional del medicamento.

El juego comprende recipientes apropiados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El juego puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente que se pueden usar, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y una cantidad eficaz de un ingrediente activo adicional del medicamento en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

Abreviaturas

Designación	
ACN	acetonitrilo
ATP	Adenosina trifosfato
b	Pico amplio
D	Doblete
DMSO	dimetilsulfóxido
DIEA	N, N-Diisopropiletilamina
DTT	ditiotreitol

EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
Equiv.	Equivalentes
Et	etílico
h	hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	multipleto
M	iones moleculares
m/z	Proporción masa/carga
Me	Metilo
min	minuto
MS	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
NMO	4-metilmorfolina N-óxido
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
PG	Grupo de protección
Psi	Libras por pulgada cuadrada
Q	Cuarteto (o cuarteto)
R _f	Factor de retención
RT	Temperatura ambiente
R _t	Tiempo de retención
S	Singlete
Tert	Terciario
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
VIS	visible

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, mediante el uso de materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

Además, utilizando los procedimientos descritos en este documento, junto con los conocimientos ordinarios de la técnica, se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como formando el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en el arte comprenderán fácilmente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

Los presentes compuestos se aíslan generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las bases libres de aminas correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base apropiada, tal como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y extracción de la base libre de amina liberada en un solvente orgánico, seguido de evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, se puede convertir adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un solvente orgánico, seguido de la adición del ácido apropiado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

La invención se ilustrará, pero no se limita, haciendo referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de sílica o HPLC preparativa.

Metodología Analítica

La LC/MS analítica se realizó utilizando los tres siguientes métodos:

Método A: Se utilizó una columna Discovery C¹⁸, 5 µm, 3 x 30 mm a una velocidad de flujo de 400 µL/min, bucle de muestra 5 µL, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0.1%, fase móvil, (B) metanol con ácido fórmico al 0.1%; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles del método: (I) se ejecuta en una bomba Cuaternaria G1311A (Agilent) con detector de arreglo de diodos US/VIS G1315B (Agilent) y detector Finnigan LCQ Duo MS en modo ESI + detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 15-95% (B) en un gradiente lineal de 3.2 min, (II) mantener durante 1.4 min a 95% (B) (III) disminuir desde 95-15% (B) en un gradiente lineal de 0.1 min (IV) mantener durante 2.3 min a 15% (B).

Método B: Una columna Waters Symmetry C¹⁸, 3.5 mm, 4.6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 mL/min, bucle de muestra 10 µL, fase móvil (A) es agua con TFA al 0.05%, fase móvil (B) ACN con TFA al 0.05%; los tiempos de retención se dan en minutos. Detalles de métodos: (I) se ejecuta en una bomba binaria G1312A (Agilent) con detector de arreglo de diodos UV/Vis G1315B (Agilent) y detector Agilent G1956B (SL) MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente de 20-85% (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantener durante 1 min a 85% (B) (III) disminuir desde 20-85% (B) en un gradiente lineal de 0.2min (IV) mantener durante 3.8 min a 20% (B).

Método C: Gradiente: 4.2 min/Flujo: 2 ml/min 99:01 - 0:100 Agua + 0.1% (Vol.) TFA; Acetonitrilo + 0.1% (Vol.) TFA; 0.0 a 0.2 min: 99:01; 0.2 a 3.8 min: 99:01 → 0:100; 3.8 a 4.2 min: 0:100; Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; Longitud de onda: 220 nm.

HPLC quiral analítica

La HPLC quiral analítica se realizó mediante el uso de una columna ChiralPak AD-H (250 x 4.6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema Agilent Serie 1100. El método utilizó un volumen de inyección de 5.0 µl, con una velocidad de flujo de 1 mL/min de metanol al 100% durante 15 minutos a 25°C, y detección de UV a 254 y 280 nm.

HPLC preparativa

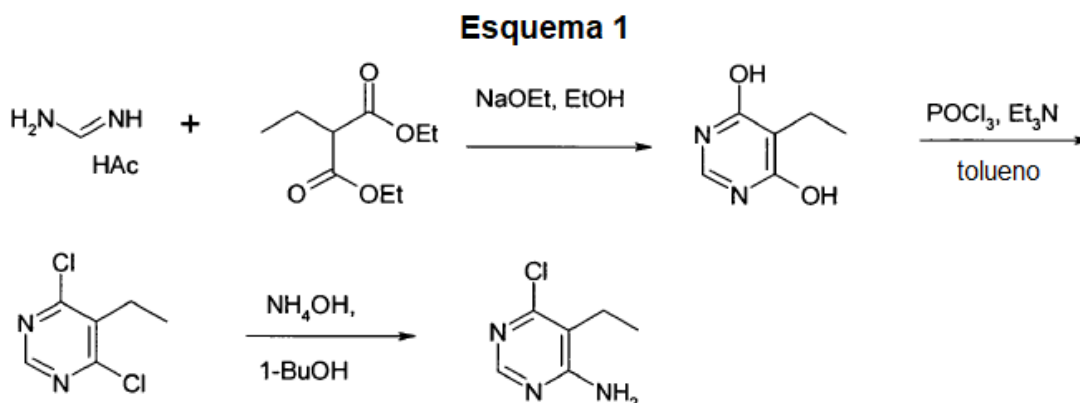
La HPLC preparativa se realizó mediante el uso de una columna Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 µM (30 x 250 mm) o una columna Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 µM (30 x 250 mm). Las columnas se usaron a una velocidad de flujo de 60 mL/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de muestra (10 mL) y un detector ISCO UA-6 UV/Vis. La fase móvil se extrajo de dos depósitos de solvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de grado HPLC. Una secuencia preparativa típica utilizó un gradiente lineal (por ejemplo, 0-60% del solvente B durante 60 min).

La presente invención también se refiere a procedimientos para fabricar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los esquemas descritos a continuación y ejemplos de trabajo.

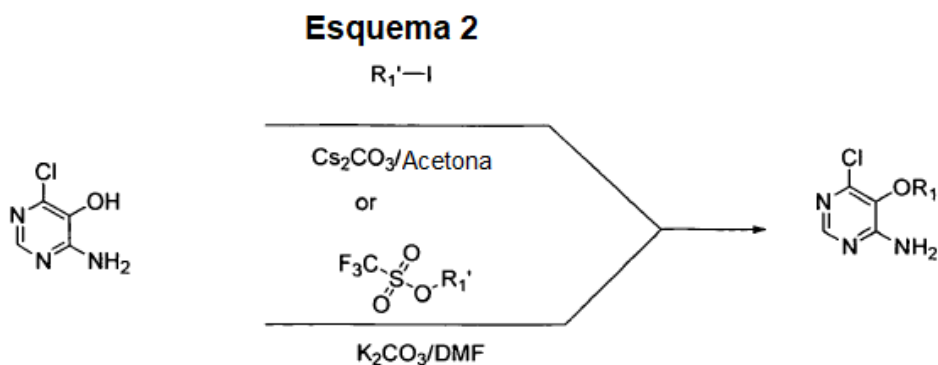
Los ejemplos de trabajo que se presentan a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el alcance de la memoria descriptiva o de las reivindicaciones de ninguna manera.

5 Esquemas de síntesis que describen compuestos intermedios y compuestos de productos finales

Los intermedios de cloruro de pirimidina eran ya sea disponibles comercialmente o preparados de acuerdo con las rutas de síntesis delineadas en el esquema 1 y el esquema 2.

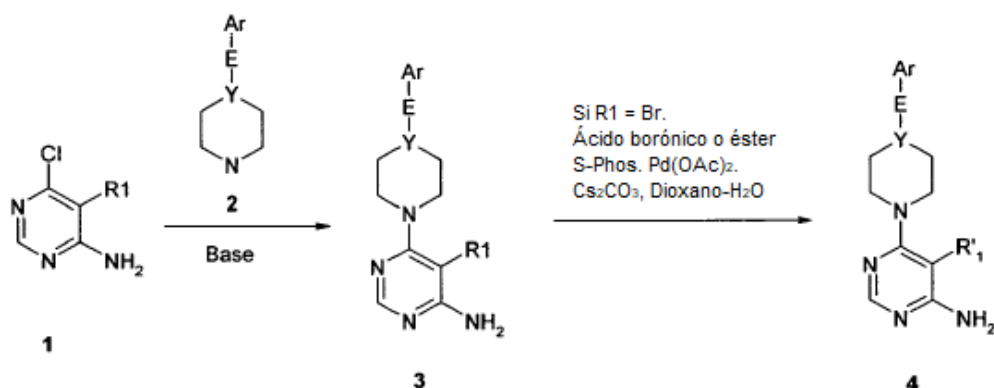


- 10 El acetato de formamidina se hizo reaccionar con dietil-etilmalonato en presencia de etóxido de sodio en etanol seco para dar 5-etilpirimidina-4,6-diol, que se convirtió en 4,6-dicloro-5-etilpirimidina por POCl₃ en la presencia de TEA en tolueno. Entonces se hizo reaccionar 4,6-dicloro-5-etilpirimidina con amoníaco acuoso en n-butanol a 100°C para proporcionar 4-amino-5-etil-6-cloropirimidina.



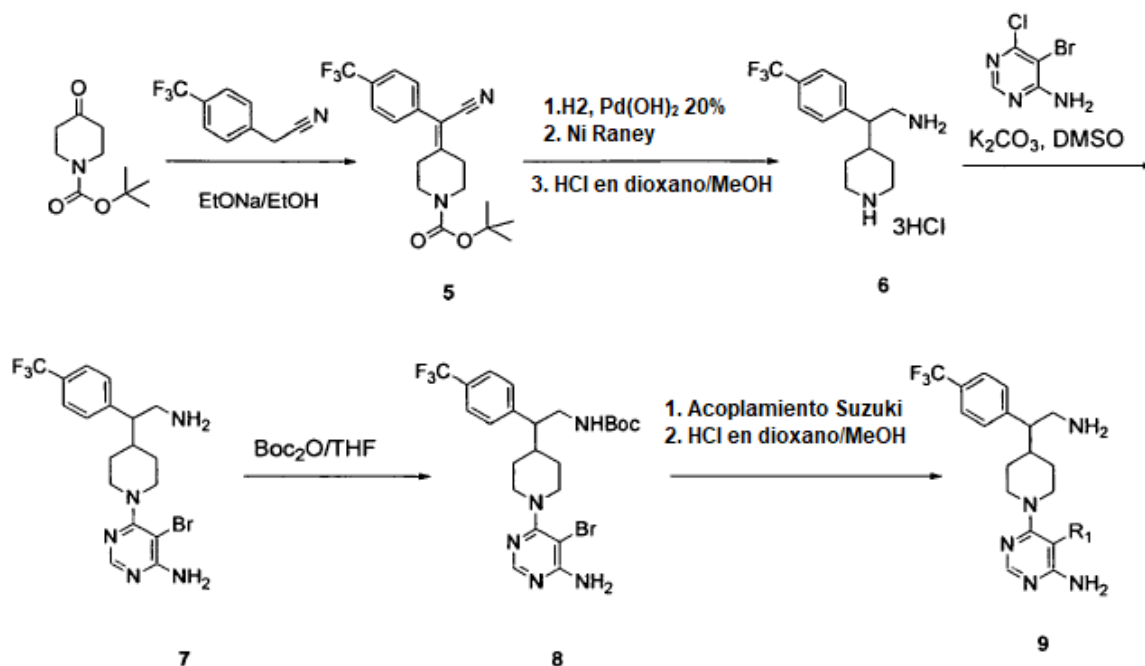
- 15 Se hizo reaccionar 4-amino-6-cloropirimidin-5-ol con reactivos alquilados para proporcionar los intermedios de cloruro de pirimidina deseados.

Esquema 3



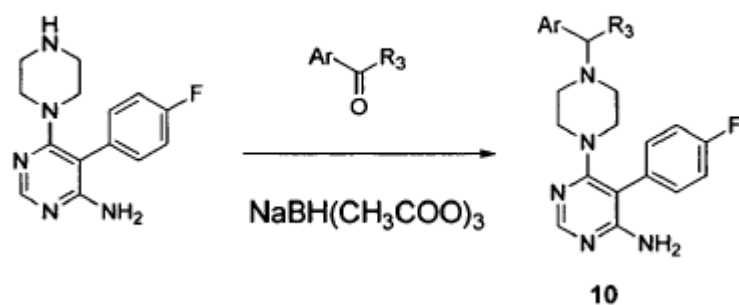
Los intermedios de cloruro de pirimidina 1 se someten a reacción con aminas secundarias 2 en presencia de base para proporcionar los compuestos 3. Se lleva a cabo un acoplamiento de Suzuki si R1 es bromo de compuestos 3 para proporcionar compuestos 4.

Esquema 4



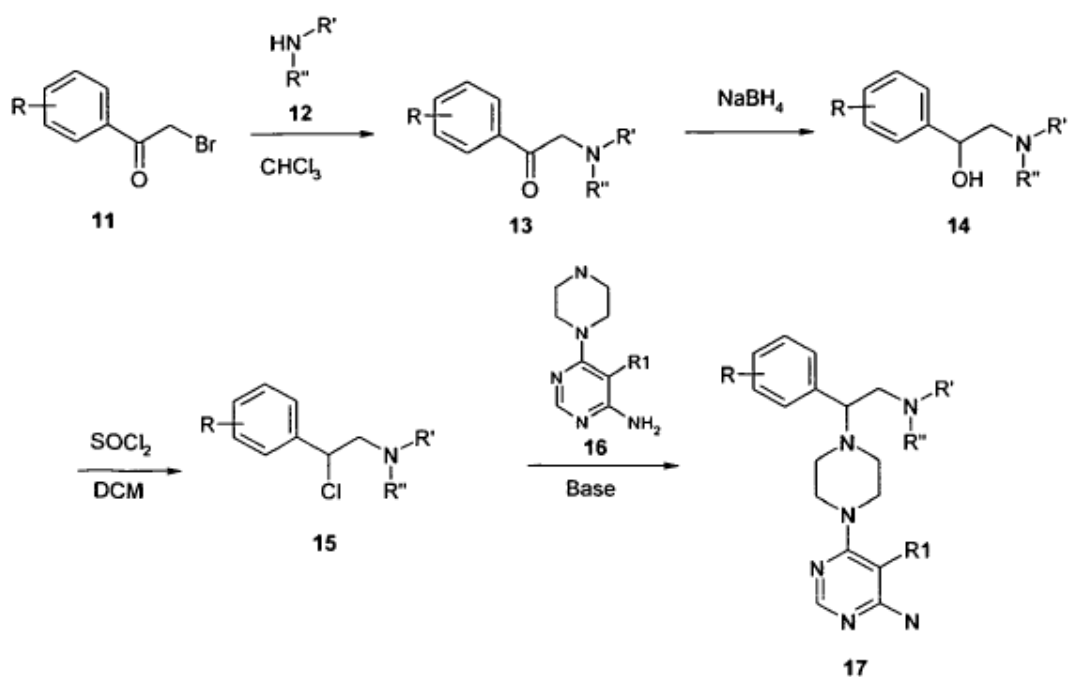
El tert-butil-4-oxopiperidona-1-carboxilato se hizo reaccionar con 2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo en condiciones básicas para formar el compuesto 5. La hidrogenación del compuesto 5 mediante el uso de Pd(OH)₂ como catalizador para reducir el doble enlace y el Ni Raney como catalizador para convertir el cianuro en amina, seguido del intermedio 6 generado de-Boc, que se acoplaba con 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina para producir el compuesto 7. La amina primaria 7 fue protegida por Boc para dar el intermedio 8, al cual se le realizó un acoplamiento de Suzuki, seguido por la desprotección Boc para proporcionar el compuesto 9.

Esquema 5



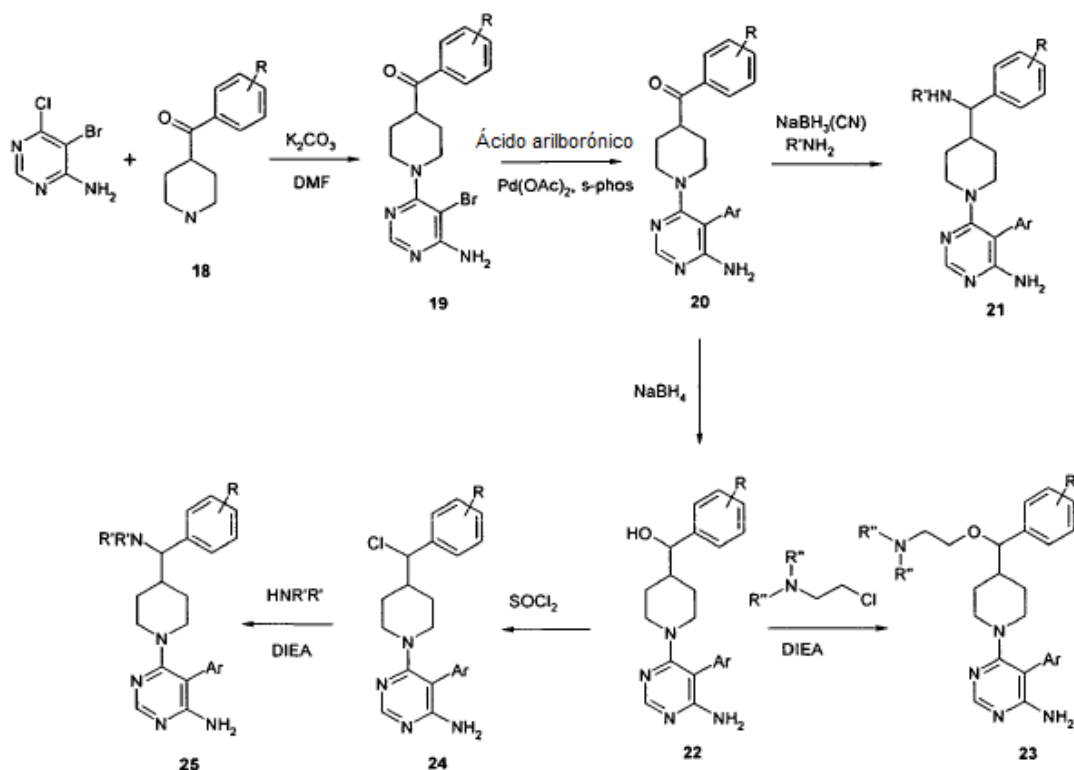
Se hizo reaccionar 5-(4-fluorofenil)-6-(piperazin-1-il)pirimidin-4-amina con aril aldehídos o cetonas en condiciones de aminación reductora para generar los compuestos 10 deseados.

Esquema 6



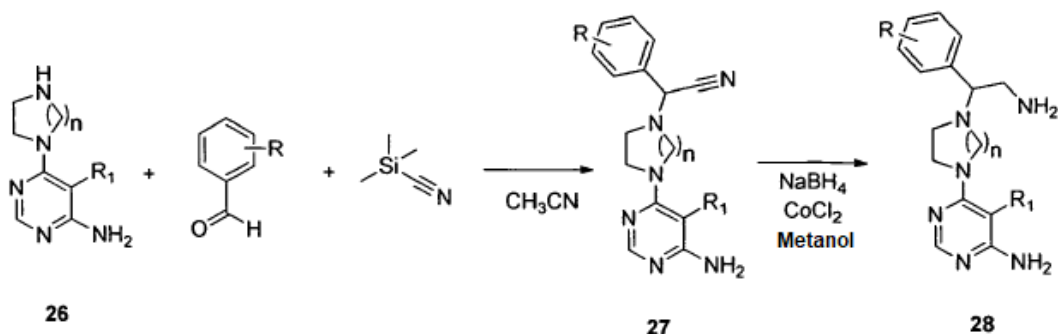
- 5 El desplazamiento de los bromuros 11 con aminas secundarias 12 proporcionó las cetonas 13, que se redujo a alcoholes 14. Los alcoholes 14 se convirtieron en los correspondientes cloruros 15 por cloruro de tionilo. Los cloruros 15 se hicieron reaccionar con productos intermedios 16 de piperazina para proporcionar los productos 17 deseados.

Esquema 7



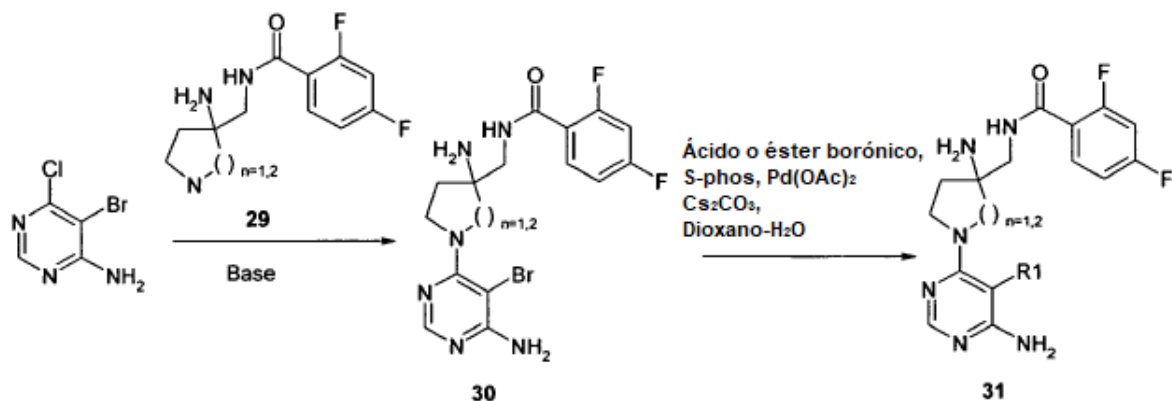
Se hizo reaccionar la 5-bromo-6-cloro-pirimidina-4-ilamina con aminas 18 secundarias en presencia de una base para proporcionar los intermediarios 19 de bromuro. Se realiza un acoplamiento de Suzuki con los intermediarios 19 de bromuro y ácido o éster borónico para proporcionar los intermediarios 20 de cetona. La aminación reductora de los intermediarios 20 de cetona con aminas en presencia de cianoborohidruro de sodio proporcionó los productos 21 deseados. La reducción de los intermediarios 20 de cetona con borohidruro de sodio dio los segundos alcoholes 22, los cuales se pueden convertir adicionalmente a compuestos 23 mediante la alquilación con cloruros. Los compuestos 25 se obtuvieron a través de sus intermediarios 24 cloruros a partir de los correspondientes alcoholes 22.

Esquema 8



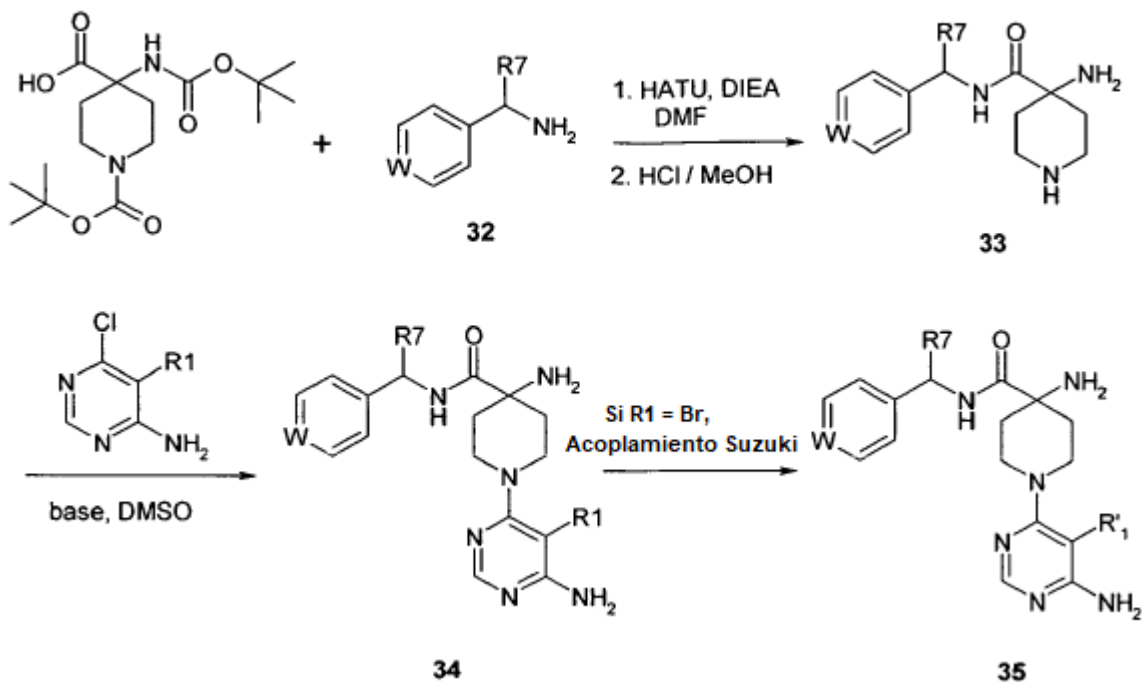
La reacción de Strecker con 4-heterocíclico-6-aminopirimidina 26, aril-aldehídos y cianuro de trimetilsililo proporcionó los nitrilos 27. La reducción de los nitrilos proporcionó la amina primaria como los productos 28 deseados.

Esquema 9



Se hizo reaccionar 5-bromo-6-cloro-pirimidina-4-ilamina con aminas 29 secundarias en presencia de una base para proporcionar los bromuros 30. Después se realizó un acoplamiento de Suzuki con los bromuros 30 y ácido o éster borónico para proporcionar los compuestos 31.

Esquema 10



5

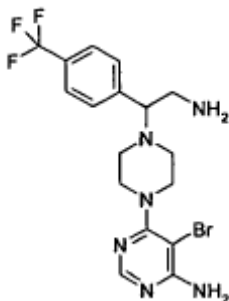
El acoplamiento de amida del ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-4-carboxílico con aminas 32 seguido por la desprotección de Boc generó el intermedio 33 de amina, el cual se hizo reaccionar con 4-cloro pirimidinas sustituidas con 6-amino-5 proporcionaron los compuestos 34. Se realizó entonces un acoplamiento de Suzuki si R1 de los compuestos 34 es bromo para proporcionar los compuestos 35.

10 Ejemplos:

Los ejemplos 136 y 209-213 han sido omitidos deliberadamente dada una discontinuidad en la numeración clerical de los compuestos como se describe en la presente solicitud.

Los ejemplos (1) a (50) se prepararon de acuerdo con el esquema 3.

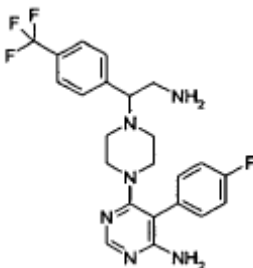
6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-bromo-pirimidin-4-ilamina ("1")



Intermedio (1.1): Clorhidrato de 2-piperazin-1-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina

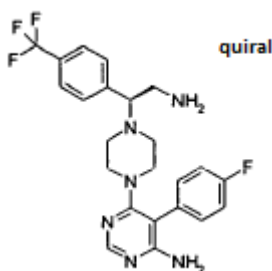
- 5 Una mezcla del éster tert-butilico del ácido 4-[2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina-1-carboxílico (185 mg; 0.5 mmol; 1.0 eq.) y cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1.8 ml; 7.4 mmol; 15 eq.) en metanol (3.00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó éter a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó para producir la sal clorhidrato de 2-piperazin-1-il-2-(4-trifluorometilfenil)-etilamina como un sólido de color blanco crema con un rendimiento del 67%.
- 10 Una mezcla de 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina (51.6 mg; 0.24 mmol, 1.0 eq.), intermedio (1.1) (100.0 mg; 0.24 mmol, 1.0 eq.) y carbonato de potasio (97.5 mg; 0.7 mmol; 3.0 eq.) en DMSO (2.00 ml) se calentó a 60°C, durante 8h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Waters, condición básica) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco con un rendimiento del 70%. LC-MS: (M+1 =445, observado = 445).

6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("2")



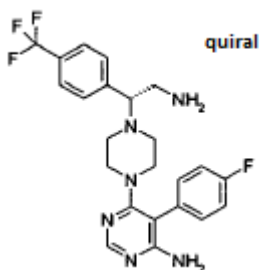
- 15 Una mezcla de 6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-bromo-pirimidin-4-ilamina (110.00 mg; 0.25 mmol; 1.0 eq.), ácido (4-fluorofenil)borónico (103.7 mg; 0.74 mmol; 3.0 eq.), acetato de paladio(2+) (5.5 mg; 0.02 mmol; 0.1 eq.), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (20.2 mg; 0.05 mmol; 0.2 eq.) y carbonato de cesio (241.4 mg; 0.74 mmol; 3.0 eq.) en dioxano (5.00 ml) y agua (0.50 ml) en un tubo sellado se agitó a 100°C, durante la noche. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase reversa (Waters, condición básica) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color blanco con un rendimiento del 75%. LC-MS: (M+1 =461, observado = 461).
- 20

6-{4-[(S)-2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina ("3")



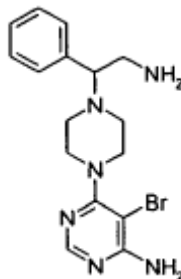
El compuesto base fue obtenido a través de la separación quiral SFC del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 =461, observado = 461).

6-{4-[(R)-2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina ("4")



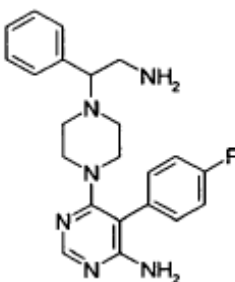
5 El compuesto base fue obtenido a través de la separación quiral SFC del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 =461, observado = 461).

6-[4-(2-Amino-1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-5-bromo-pirimidin-4-ilamina ("5")



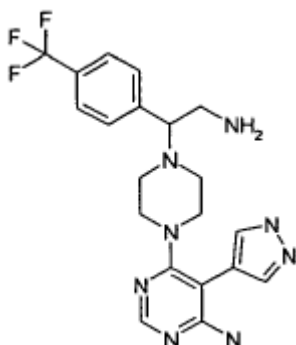
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1) mediante el uso de éster tert-butílico del ácido 4-[2-amino-1-feniletíl]-piperazina-1-carboxílico en lugar del éster tert-butílico del ácido 4-[2-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-piperazina-1-carboxílico. LC-MS: (M+1 =377, observado = 377).

6-[4-(2-Amino-1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("6")



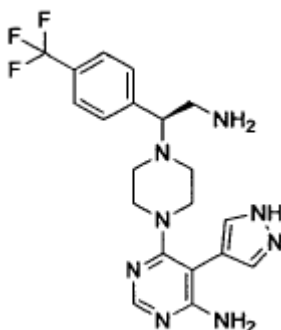
15 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2) mediante el uso de 6-{4-[2-amino-1-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-bromo-pirimidin-4-ilamina en lugar del 6-{4-[2-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-bromo-pirimidin-4-ilamina. LC-MS: (M+1 =393, observado = 393).

6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("7")



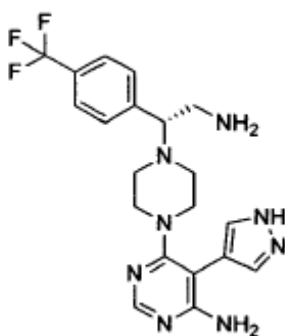
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 =433, observado = 433).

(S)-6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1H-pirazo)-4-il)pirimidin-4-amina ("8").



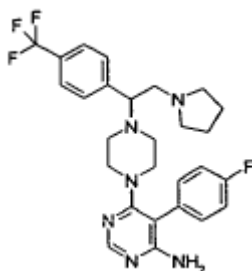
- 5 El compuesto base fue obtenido por separación quiral con columna SFC del ejemplo (7). LC-MS:(M+1 =433, observado = 433).

(R)-6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("9").



- 10 El compuesto base fue obtenido por separación quiral con columna SFC del ejemplo (7). LC-MS (M+1 =433, observado = 433).

5-(4-fluorofenil)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)-fenil)-etil)-piperazin-1-il)pirimidin-4-amina ("10")



Intermedio (10.1): sal clorhidrato de 1-(2-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina

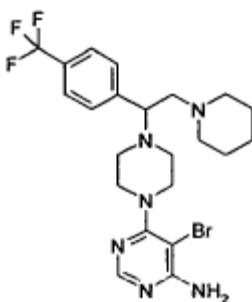
- 5 En un vial de microondas seco se adicionó éster tert-butilico del ácido 4-[2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazina-1-carboxílico (160.0 mg; 0.43 mmol; 1.0 eq.), carbonato de potasio (296.1 mg; 2.14 mmol; 5.0 eq.), 1,4-dibromobutano (55.9 μ l; 0.47 mmol; 1.1 eq.) y. El vial se tapó y conectó a vacío, durante 10 s. antes de que se purgara con N₂. La mezcla turbia de color blanco se agitó a 83°C, durante la noche. No se detectó SM. La mezcla en bruto se filtró, se concentró y purificó a través de columna de KPNH de 10g para proporcionar 68 mg del intermedio (8.1) protegido con Boc. A un matraz de 25 mL que contenía el compuesto base protegido con Boc obtenido en MeOH (5 mL) se le adicionó lentamente cloruro de hidrógeno (0.8 mL; 1.61 mmol; 10.0 eq.) a 0°C. La solución
- 10 obtenida se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. LCMS no detectó ningún SM. La mezcla en bruto se concentró y se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (M+1 =328, observado = 328).

Intermedio (10.2): 5-bromo-6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-amina

El intermedio (10.2) se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1) mediante el uso del intermedio (10.1). LC-MS: (M+1 =499, observado = 499).

- 15 El ejemplo (10) se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2) mediante el uso del intermedio (10.2). LC-MS: (M+1 =515, observado = 515).

5-bromo-6-(4-(2-(piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-amina ("11")

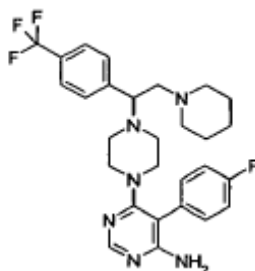


Intermedio (11.1): sal clorhidrato de 1-(2-(piperidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazina

- 20 El intermedio (11.1) (315 mg) se preparó de manera análoga a la del intermedio (10.1) mediante el uso de 1,5-dibromopentano (120.38 μ l; 0.88 mmol; 1.1 eq.) en lugar del 1,4-dibromo butano. El producto en bruto concentrado se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (M+1 =342, observado = 342).

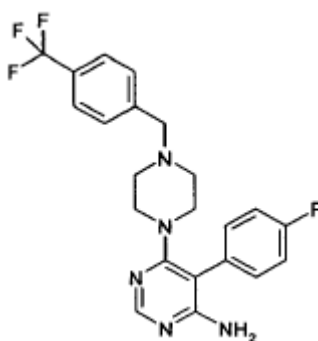
El ejemplo (11) se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1) mediante el uso del intermedio (9.1). LC-MS: (M+1 =513, observado = 513).

- 25 5-(4-Fluoro-fenil)-6-[4-[2-piperidin-1-il-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-pirimidin-4-ilamina ("12")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 = 529, observado = 529).

5-(4-Fluoro-fenil)-6-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-ilamina ("13")



5 Intermedio (13.1): éster tert-butílico del ácido 4-(6-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico

El intermedio (13.1) se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1) mediante el uso de éster tert-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico en lugar del 4-[2-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-piperazina. LC-MS: (M+1 = 358, observado = 358).

Intermedio (13.2): éster tert-butílico del ácido 4-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazina-1-carboxílico

10 El intermedio (13.2) se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 = 374, observado = 374).

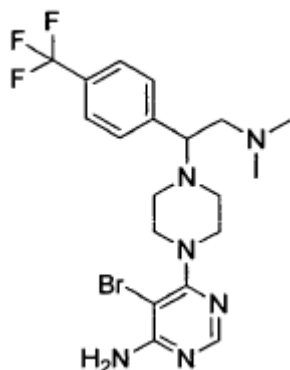
Intermedio (13.3): 5-(4-Fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilamina

La mezcla del intermedio (10.2) (370 mg; 1 mmol; 1.0 eq.), cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2.5 mL, 10 mmol, 10 eq.) en MeOH (2.0 ml) se agita a temperatura ambiente, durante 3h. La mezcla de reacción se diluye con éter. El precipitado se filtró y se lavó con éter para proporcionar el intermedio (10.3) como sal HCl. LC-MS: (M+1 = 274, observado = 274).

15 La mezcla del intermedio (13.3) (60.0 mg; 0.22 mmol; 1.0 eq.), 1-bromometil-4-trifluorometilbenceno (52.48 mg; 0.22 mmol; 1.00 eq.) y DIPEA (0.04 ml; 0.26 mmol; 1.2 eq.) en THF (2.0 ml) se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC preparativa (Waters, condición básica) para producir el compuesto base como un sólido de color blanco con un rendimiento del 76%. LC-MS: (M+1 = 432, observado = 432).

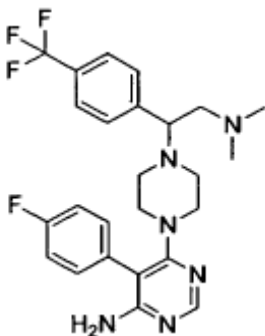
20

5-bromo-6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-amina ("14")



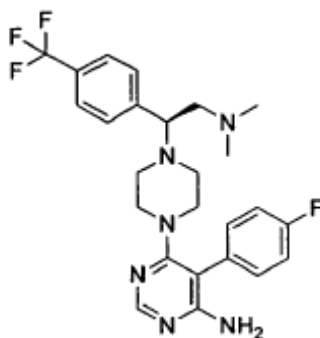
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1) mediante el uso de *N,N*-dimetil-2-(piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina en lugar del 2-piperazin-1-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina. LCMS: (M+1 =474, observado = 474)

- 5 6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina ("15")



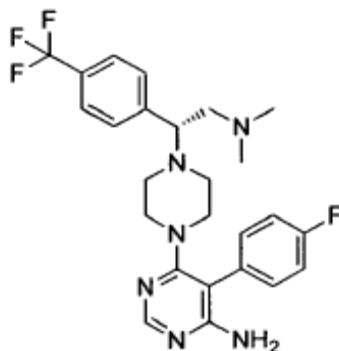
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2) mediante el uso de 5-bromo-6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4 (trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-amina en lugar del 6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil) fenil)etil)-piperazin-1-il)-5-bromopirimidin-4-amina. LC-MS: (M+1 =489, observado = 489)

- 10 (S)-6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina ("16")



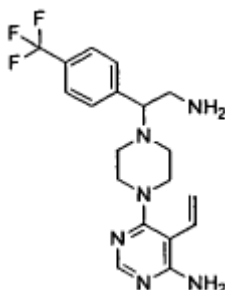
El compuesto base fue obtenido a través de la separación quiral SFC del ejemplo (15). LC-MS: (M+1 =489, observado = 489).

- (R)-6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina ("17")



El compuesto base fue obtenido a través de la separación quiral SFC del ejemplo (15). LC-MS: (M+1 =489, observado = 489).

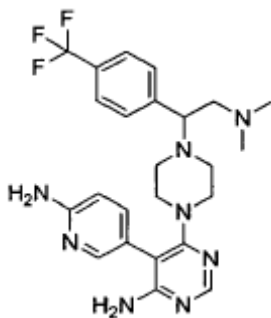
6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)-fenil)etil)piperazin-1-il)-5-vinilpirimidin-4-amina ("19")



5

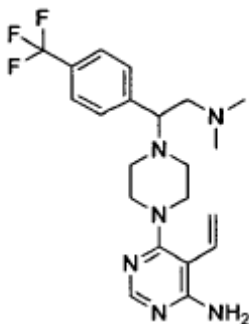
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2) mediante el uso de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano en lugar del ácido 4-fluorofenil borónico. LC-MS: (M+1 =394, observado = 394)

5-(6-aminopiridin-3-il)-6-(-4-(2-(dimetilamino)-1-(4-trifluorometil)-fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-amina ("20")



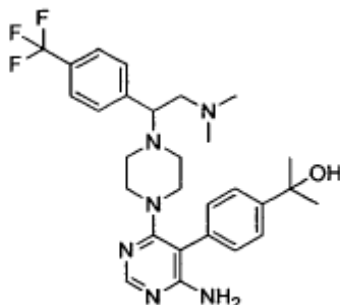
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (15) mediante el uso de ácido (6-aminopiridin-3-il) borónico en lugar del ácido 4-fluorofenil borónico. LC-MS: (M+1 =487, observado = 487)

6-(4-2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-vinilpirimidin-4-amina ("21")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (15) mediante el uso de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano en lugar del ácido 4-fluorofenil borónico. LC-MS: (M+1 =421, observado = 421)

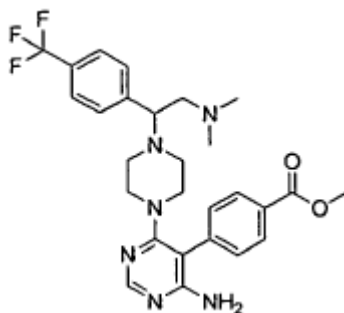
2-(4-(4-amino-6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)propan-2-ol ("22")



5

El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (15) mediante el uso de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol en lugar del ácido 4-fluorofenil borónico. LC-MS: (M+1 =529, observado = 529)

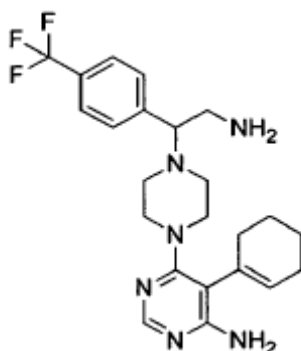
Metil 4-(4-amino-6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)benzoato ("23")



10

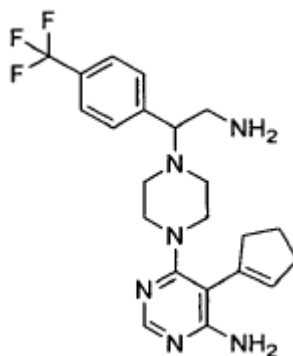
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (15) mediante el uso de metil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato en lugar del ácido 4-fluorofenil borónico. LC-MS: (M+1 =529, observado = 529)

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-amina ("24")



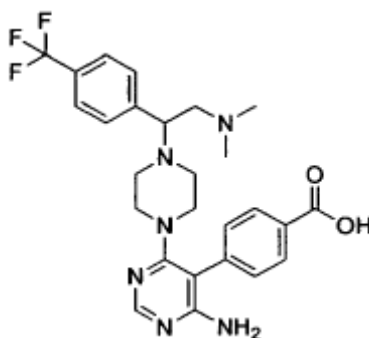
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2) mediante el uso de metil 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar del ácido 4-fluorofenil borónico. LC-MS: (M+1 =447, observado = 447)

- 5 6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(ciclopent-1-en-1-il)pirimidin-4-amina ("25")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2) mediante el uso de 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar del ácido 4-fluorofenil borónico. LC-MS: (M+1 =433, observado = 433)

Ácido 4-(4-amino-6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)benzoico ("26")

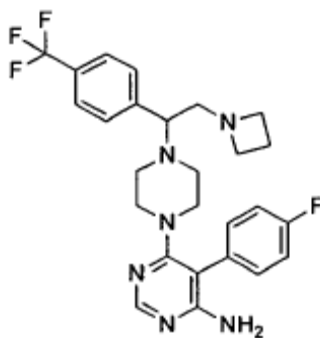


10

En un matraz de botella redonda que contenía ácido trifluoroacético del éster metílico del ácido 4-(4-amino-6-{4-[2-dimetilamino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-5-il)-benzoico (36.00 mg; 0.06 mmol; 1.00 eq.) en THF (2.00 ml) y agua (2.00 ml) se adicionó solución acuosa de hidróxido de litio 1N monohidrato. La mezcla se agitó a rt, durante 4h antes se concentró y se purificó con HPLC preparativa Waters. LC-MS: (M+1 =515, observado = 515)

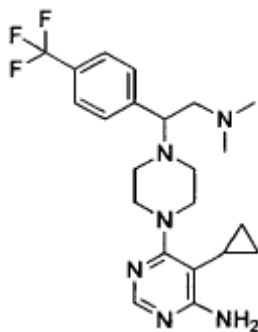
15

6-(4-(2-(azetidín-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina ("27")



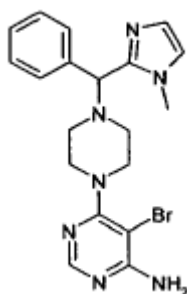
En un vial de microondas que contenía 1-[2-cloro-2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-azetidina (32.26 mg; 0.12 mmol; 1.00 eq.) a partir de la última etapa en acetonitrilo (2.00 ml) se adicionó 5-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilamina (33.43 mg; 0.12 mmol; 1.00 eq.), seguido de DIPEA (0.06 ml; 0.37 mmol; 3.00 eq.). La solución transparente se agitó a 60°C, durante la noche y luego a 75°C, durante 3h antes la mezcla se concentró y purificó con HPLC preparativa Waters. LC-MS: (M+1 =501, observado = 501)

5-Ciclopropil-6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin-4-amina ("28")



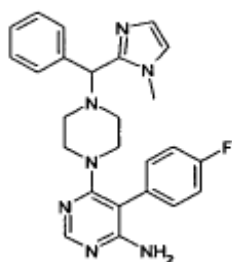
En un vial de microondas que contenía 5-bromo-6-{4-[2-dimetilamino-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (84.00 mg; 0.18 mmol; 1.00 eq.) en tolueno (3.00 ml; 28.23 mmol; 159.07 eq.) y agua (0.30 ml; 16.65 mmol; 93.84 eq.) se adicionó acetato paladio(ii) (3.98 mg; 0.02 mmol; 0.10 eq.), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (52.52 mg; 0.35 mmol; 2.00 eq.), carbonato de cesio (127.21 mg; 0.39 mmol; 2.20 eq.) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (20.54 mg; 0.04 mmol; 0.20 eq.). La mezcla se calentó a microondas a 125°C, durante 30 min antes de que se filtrara el producto deseado se purificó con HPLC preparativa Waters. LC-MS: (M+1 =435, observado = 435)

5-Bromo-6-{4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("29")



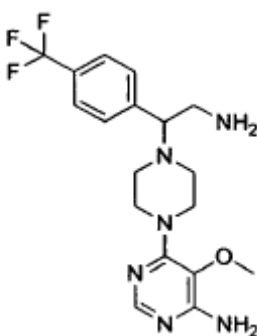
El compuesto base se preparó como un sólido de color blanco con un rendimiento del 67.7% de manera análoga a la del ejemplo (1) mediante el uso de 1-[(1-metil-1h-imidazol-2-il)-fenil-metil]-piperazina en lugar del 2-piperazin-1-il-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina. LC-MS: (M+1 =429.3, observado = 429.2).

5-(4-Fluoro-fenil)-6-{4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("30")



El compuesto base se preparó como un sólido de color blanco con un rendimiento del 79% de manera análoga a la del ejemplo (2). LCMS: (M+1 =443.5, observado = 444.3).

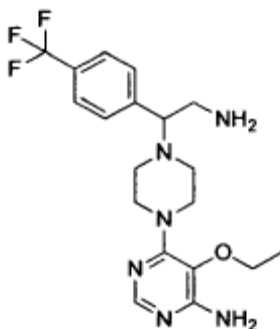
6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina ("31")



5

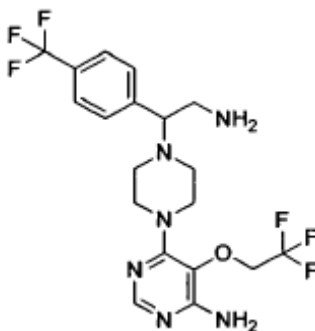
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1). LC-MS (M+1 =397, observado = 397).

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-etoxipirimidin-4-amina ("32")



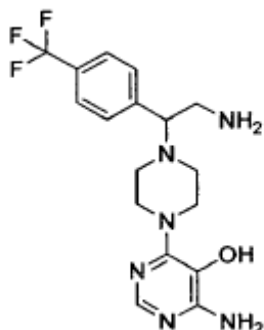
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1). LC-MS (M+1 =411, observado = 411).

10 6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina ("33")



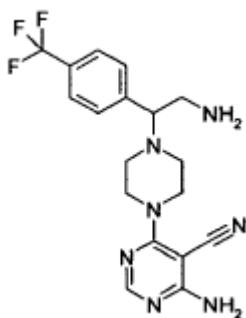
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1). LC-MS (M+1 =465, observado = 465).

(35) 4-amino-6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il) pirimidin-5-ol ("35")



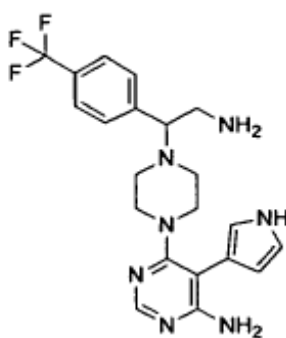
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1). LC-MS (M+1 =483, observado = 483).

5 4-Amino-6-{4-[2-amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidina-5-carbonitrilo ("36")



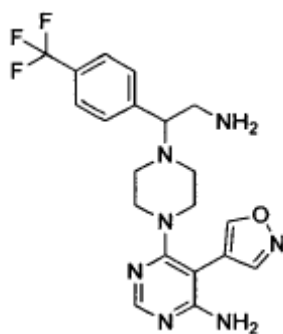
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1). LC-MS (M+1 =392, observado = 392).

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1H-pirrol-3-il)pirimidin-4-amina ("37")



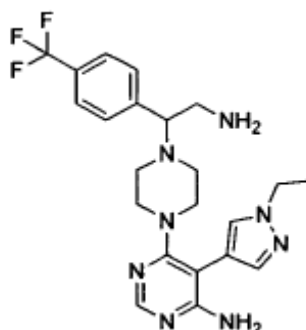
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 =432, observado = 432).

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(isoxazol-4-il)pirimidin-4-amina ("38")



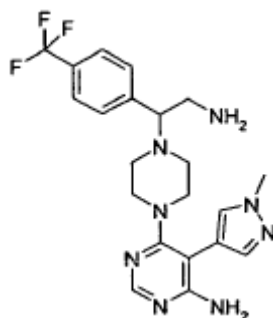
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 =434, observado = 434).

6-(4-(2-amino-1-(4-trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("39")



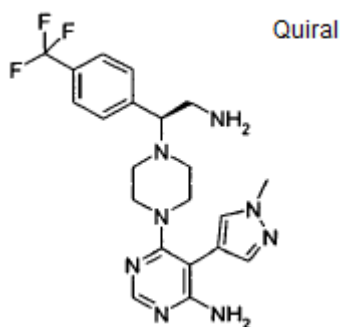
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 =461, observado = 461).

6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("40")



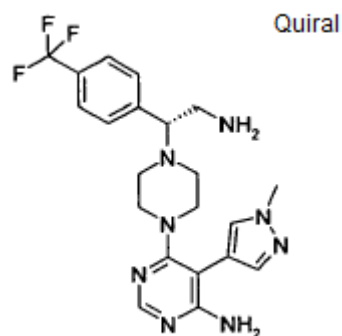
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 =447, observado = 447).

6-{4-[(S)-2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("41")



El compuesto base se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (40). LC-MS: (M+1 =447, observado =447)

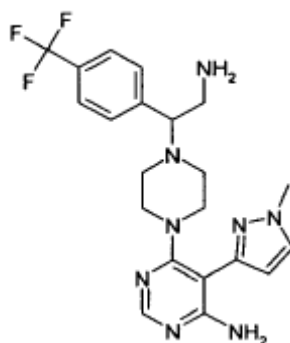
6-{4-[(R)-2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("42")



5

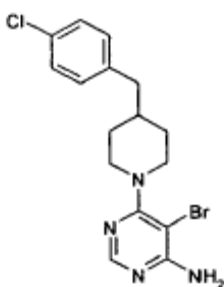
El compuesto base se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (40). LC-MS: (M+1 =447, observado =447)

6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-4-ilamina ("43")



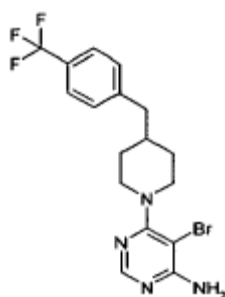
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS: (M+1 =447, observado = 447).

5-Bromo-6{4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il}pirimidin-4-amina ("46")



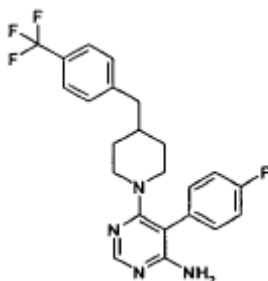
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1). LC-MS ($M+1 = 382$, observado = 382)

5-Bromo-6{4-(4-trifluorometilbencil)-piperidin-1-il}pirimidin-4-amina ("47")



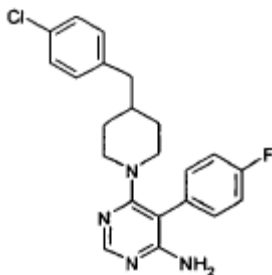
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (1). LC-MS ($M+1 = 416$, observado = 416)

5-(4-Fluorofenil)-6{4-(4-trifluorometilbencil)-piperidin-1-il}pirimidin-4-amina ("48")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS ($M+1 = 431$, observado = 431)

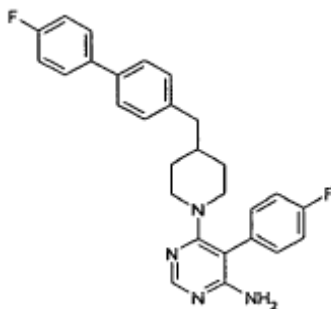
5-(4-Fluorofenil)-6{4-(4-clorobencil)-piperidin-1-il}pirimidin-4-amina ("49")



10

El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS ($M+1 = 398$, observado = 398)

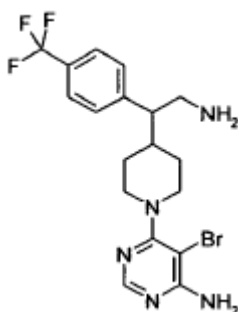
5-(4-Fluorofenil)-6{4-(4-(4-fluorofenil)bencil)-piperidin-1-il}pirimidin-4-amina ("50")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2). LC-MS ($M+1 = 457$, observado = 457)

Los ejemplos (51) a (59) se prepararon de acuerdo con el esquema de síntesis 4.

6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperidin-1-il}-5-bromo-pirimidin-4-ilamina ("51")



5

Intermedio (51.1) tert-butil 4-(ciano(4-(trifluorometil)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato

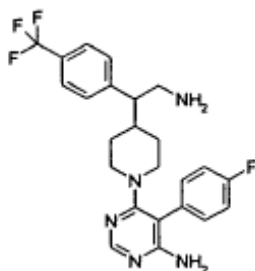
A la solución de 4-(trifluorometil)fenilacetonitrilo (2560.9 mg; 13.83 mmol; 1.06 eq.) en etanol (50 mL), se le adicionó gota a gota a RT etóxido de sodio al 21% (5.70 mL; 15.27 mmol; 1.17 eq.) en etanol. Después se agitó, durante 30 min, se adicionó lentamente una solución de 1-boc-4-piperidona (2600.00 mg; 13.05 mmol; 1.00 eq.) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La reacción se inactivó con 50 mL de NH_4Cl acuoso saturado y se concentró a la mitad de volumen. La solución acuosa se extrajo con éter tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y después se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía Biotage con EtOAc/Hexano (5-30%) para producir el producto deseado como sólido de color amarillo pálido (3200.00 mg, rendimiento 66.9%).

Intermedio (51.2) sal clorhidrato 2-(piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina

Una solución del intermedio (51.1) (2000.0 mg; 5.46 mmol; 1.00 eq.) en 50 mL de metanol se incrementó en H-Qube a través de un cartucho de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% a 1.5 mL/min y RT durante un ciclo. La LCMS mostró un producto limpio como tert-butil 4-(ciano(4-(trifluorometil)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato. Se adicionaron 10 mL de NH_3 7.0N en metanol a la solución anterior y la solución luego se colocó en H-Qube a través de la columna Ni Raney como cartucho a 1.5 mL/min y 45°C, durante un ciclo. La LCMS mostró una reacción limpia de nitrilo reductor. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar tert-butil 4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-piperidina-1-carboxilato, que se adicionaron 10 mL de HCl 4.0M en dioxano y se agitó a RT, durante 4hr. El precipitado se recolectó por filtración para producir el compuesto base como un sólido de color blanco (1600 mg, rendimiento 77.7%). LC-MS: ($M+1 = 273$, observado = 273).

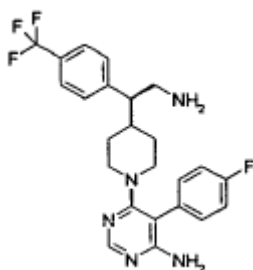
Una mezcla de 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina (317.78 mg; 1.45 mmol; 1.00 eq.), intermedio (51.2) (500.00 mg; 1.45 mmol; 1.00 eq.) y carbonato de potasio (600.48 mg; 4.34 mmol; 3.00 eq.) en DMSO (5.00 mL) se calentó a 60°C, durante 14h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Waters, condición básica) para proporcionar el compuesto base. LC-MS: ($M+1 = 444$, observado = 444).

6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperidin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("52")



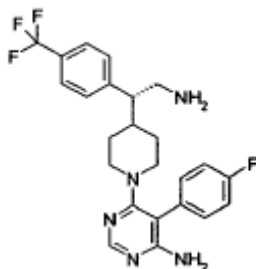
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (2) mediante el uso de 6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperidin-1-il}-5-bromo-pirimidin-4-ilamina en lugar de la 6-{4-[2-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-bromo-pirimidin-4-ilamina. LC-MS: (M+1 =460, observado = 460).

- 5 6-{4-[(S)-2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)etil]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina ("53")



El compuesto base fue obtenido a través de la separación quiral SFC del ejemplo (52). LC-MS: (M+1 =460, observado = 460).

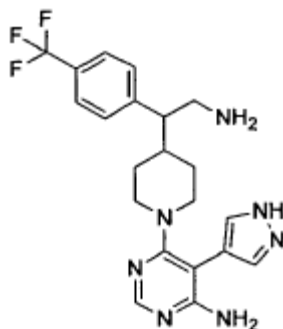
- 6-{4-[(R)-2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina ("54")



10

El compuesto base fue obtenido a través de la separación quiral SFC del ejemplo (52). LC-MS: (M+1 =460, observado = 460).

- 6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("55")

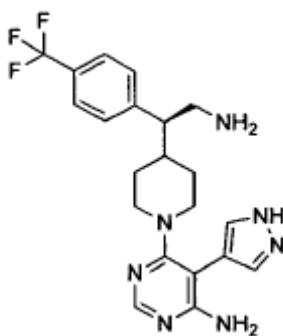


- 15 Intermedio (55.1) tert-butil (2-(1-(6-amino-5-bromopirimidin-4-il)piperidin-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)carbamato

Una mezcla de 6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)-5-bromopirimidin-4-amina (1700 mg; 3.84 mmol; 1.00 eq.) y di-tert-butil dicarbonato (837.62 mg; 3.84 mmol; 1.00 eq.) en THF (50ml) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a columna SNAP (100 g), se eluyó con 30-80% de acetato de etilo en hexano para producir el compuesto base (1400 mg, rendimiento del 67%). LC-MS:(M+1 =544, observado = 543/544).

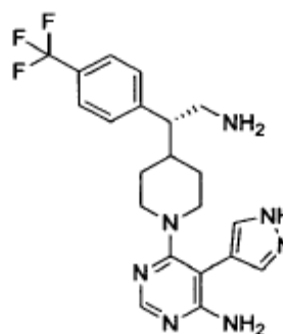
Una mezcla del intermedio (55.1) (280.00 mg; 0.51 mmol; 1.00 eq.), éster tert-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (226.93 mg; 0.77 mmol; 1.50 eq.) y carbonato de cesio (335 mg, 1.03 mmol, 2.0 eq.) en dioxano (3 ml) y agua (0.25 ml) se desgaseó, y luego se adicionó bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (39.43 mg; 0.08 mmol; 0.15 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50°C, durante la noche. La mezcla de reacción se trató y purificó por columna SNAP, se eluyó con 0-10% de metanol en DCM para dar tert-butil 4-(4-amino-6-(4-(2-((tert-butoxicarbonil) amino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (280 mg, rendimiento 86%), al cual se le adicionaron 4 ml de metanol y 3 ml de HCl 4.0M en dioxano y se agitó a RT, durante 3hr. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto base en rendimiento cuantitativo. LC-MS: (M+1 =432, observado = 432).

(S)-6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("56") (mostrado en uno de enantiómero, la quiralidad absoluta es desconocida).



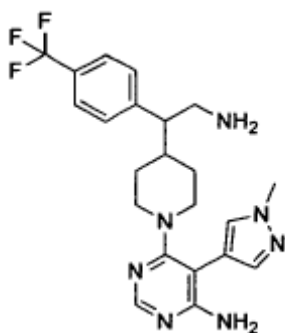
El compuesto base fue obtenido por separación quiral con columna SFC del ejemplo (55). LC-MS (M+1 =432, observado = 432).

(R)-6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("57") (mostrado en uno de enantiómero, la quiralidad absoluta es desconocida).



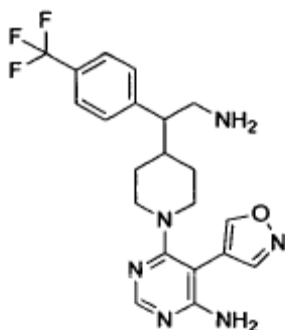
El compuesto base fue obtenido por separación quiral con columna SFC del ejemplo (55). LC-MS (M+1 =432, observado = 432).

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("58")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (55). LC-MS ($M+1 = 446$, observado = 446).

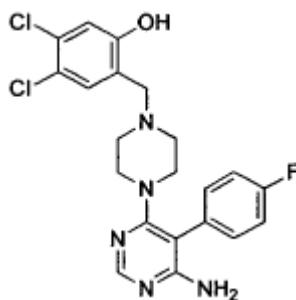
6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)-5-(isoxazol-4-il)pirimidin-4-amina ("59")



5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (55). LC-MS ($M+1 = 433$, observado = 433).

Los ejemplos (60) a (63) se prepararon de acuerdo con el esquema de síntesis 5.

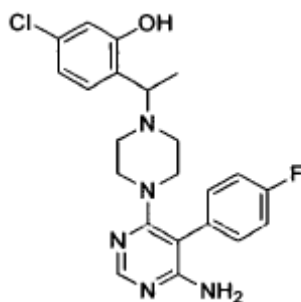
2-(4-(6-amino-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-4,5-diclorofenol ("60")



10 Una mezcla de reacción de 5-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilamina (400.0 mg; 1.46 mmol; 1.00 eq.), 4,5-dicloro-2-hidroxi-benzaldehído (279.5 mg; 1.46 mmol; 1.00 eq.), ácido acético (87.8 mg; 1.46 mmol; 1.00 eq.) y triacetoxi borohidruro de sodio (926.1 mg; 4.39 mmol; 3.00 eq.) en DCE (10 ml) se agitó durante la noche a RT. La solución de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y concentró, a la que se adicionaron 10 ml de éter y se agitó, durante 5 min. El precipitado se filtró para proporcionar la base como sólido de color blanco crema (528 mg, rendimiento 80.5%).

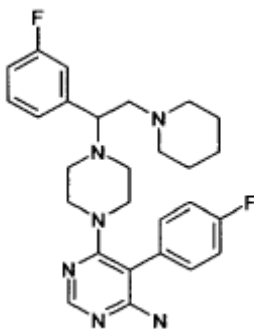
15 LC-MS: ($M+1 = 448$, observado = 448/450).

2-(1-(4-(6-amino-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-5-clorofenol ("61")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (60) mediante 5-(4-fluorofenil)-6-(piperazin-1-il)pirimidin-4-amina se someten a reacción con 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)etanona. LC-MS: (M+1 =428, observado = 428/430).

- 5 5-(4-Fluorofenil)-6{4-[1-(3-fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("64")



Intermedio (64.1): 1-(3-Fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etanona

- 10 Una mezcla de 2-bromo-1-(3-fluoro-fenil)-etanona (5.0 g; 23.04 mmol; 1.0 eq.), piperidina (2.30 ml; 23.04 mmol; 1.0 eq.) y DIEA (4.89 ml; 27.65 mmol; 1.20 eq.) en CHCl_3 (100 mL) se calentó con reflujo durante la noche. La mezcla se sometió a partición entre CHCl_3 y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para proporcionar el compuesto base. LC-MS: 222 (M+H).

Intermedio (64.2): 1-(3-Fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etanol

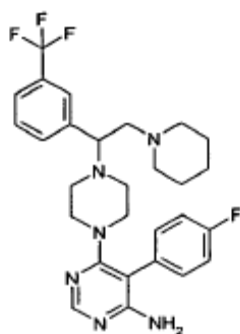
- 15 A una solución de 1-(3-fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etanona, intermedio (64.1) (1.50 g; 6.78 mmol; 1.00 eq.) en MeOH (15 mL) se le adicionó borohidruro de sodio (0.38 g; 10.17 mmol; 1.50 eq.) y 1 mL de agua y 1 gota de NaOH al 10%. A continuación, la mezcla se agitó a 50°C, durante 5 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre CHCl_3 y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel para producir 1-(3-fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etanol. LC-MS: 224 (M+H).

Intermedio (64.3): 1-[2-Cloro-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperidina

- 20 A una solución del intermedio (64.2) (2.00 g; 8.96 mmol; 1.00 eq.) en DCM (20 mL) se le adicionó gota a gota cloruro de tionilo (3.27 ml; 44.79 mmol; 5.00 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el solvente, el sólido se suspendió en EtOAc y el sólido se filtró y se secó para producir el compuesto base. LC-MS: 242 (M+H).

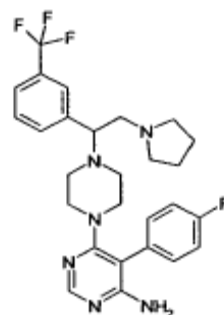
- 25 Una mezcla del intermedio (64.3) (50.00 mg; 0.21 mmol; 1.00 eq.), 5-(4-fluorofenil)-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilamina (80.12 mg; 0.21 mmol; 1.00 eq.) y DIEA (0.18 ml; 1.03 mmol; 5.00 eq.) en acetonitrilo (5 mL) se agitó a 70°C, durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC de fase reversa para proporcionar el compuesto base. LC-MS: (M+1 =479, observado = 479).

5-(4-Fluorofenil)-6{4-[1-(3-trifluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("65")



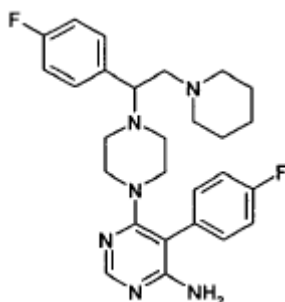
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =529, observado = 529).

5-(4-Fluorofenil)-6{4-[1-(3-trifluorometil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}pirimidin-4-ilamina ("66")



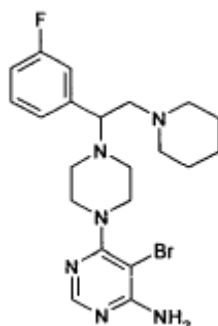
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =514, observado = 514).

5-(4-Fluorofenil)-6{4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("67")



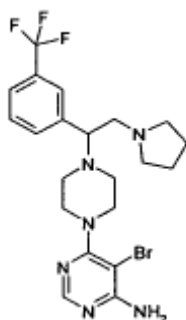
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =479, observado = 479).

5-Bromo-6{4-[1-(3-fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("68")



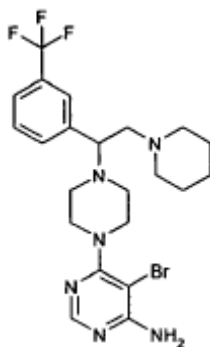
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS (M+1 = 463, observado = 463)

5-Bromo-6{4-[1-(3-trifluorometil-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("69")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS (M+1 = 499, observado = 499)

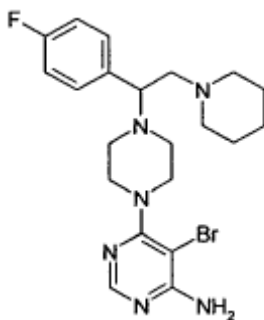
5-Bromo-6{4-[1-(3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("70")



5

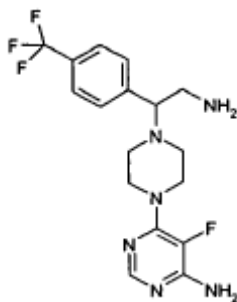
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS (M+1 = 513, observado = 513)

5-Bromo-6{4-[1-(4-fluoro-fenil)-2-piperidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("72")



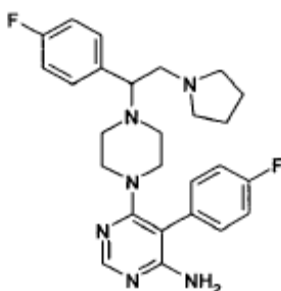
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS (M+1 = 463, observado = 463)

10 6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil-piperazin-1-il]-5-fluoro-pirimidin-4-ilamina ("74")



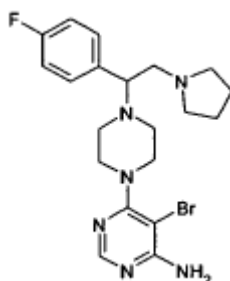
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS (M+1 = 385, observado = 385)

5-(4-Fluorofenil)-6{4-[1-(4-fluorofenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("75")



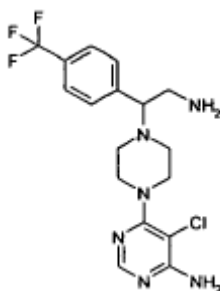
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS (M+1 = 465, observado = 465)

5-Bromo-6{4-[1-(4-fluorofenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("77")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS (M+1 = 449, observado = 449)

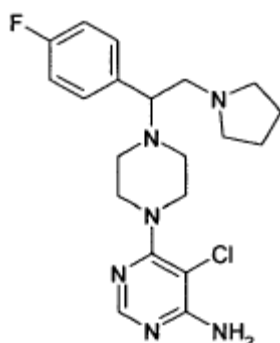
6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-cloro-pirimidin-4-ilamina ("80")



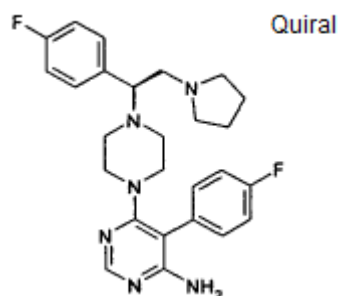
10

El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS (M+1 = 401, observado = 401)

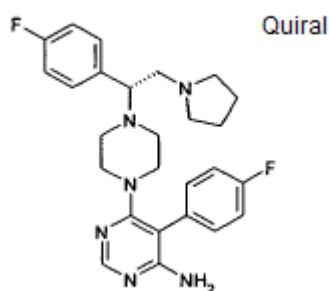
5-Cloro-6{4-[1-(4-fluorofenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("81")



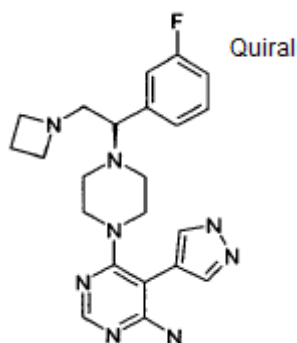
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS ($M+1 = 405$, observado = 405)
 (R)-5-(4-Fluorofenil)-6{4-[1-(4-fluorofenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("82")



- 5 El compuesto base se preparó en una separación quiral del ejemplo (75). LC-MS ($M+1 = 465$, observado = 465)
 (S)-5-(4-Fluorofenil)-6{4-[1-(4-fluorofenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("83")

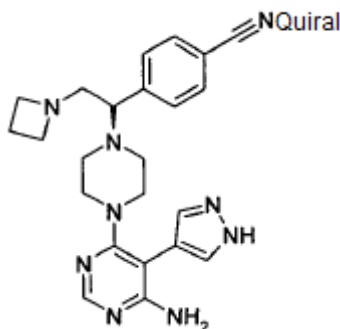


El compuesto base se preparó en una separación quiral del ejemplo (75). LC-MS ($M+1 = 465$, observado = 465)
 6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("84")



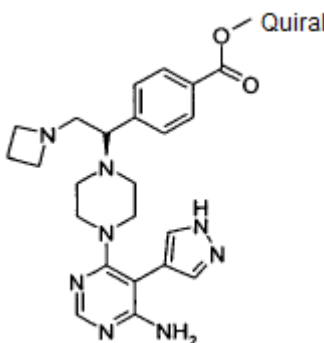
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (3). LC-MS: (M+1 =423, observado =423)

4-(1-{4-[6-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil-benzonitrilo ("85")



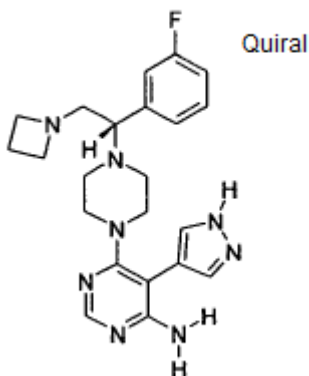
- 5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =430, observado =430)

Éster metílico del ácido 4-(1-{4-[6-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzoico ("86")



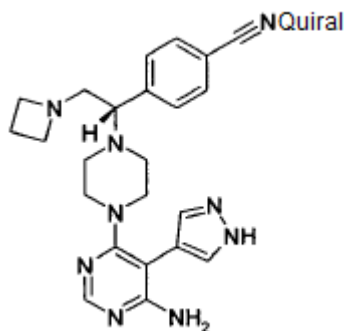
- 10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =463, observado =463)

6-{4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("87")



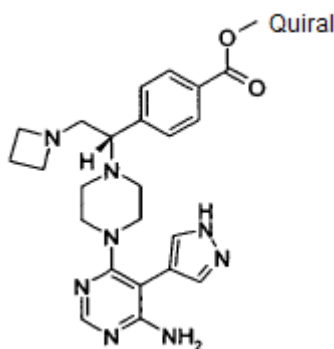
- 15 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =423, observado =423)

4-((S)-1-{4-[6-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzonitrilo ("88")



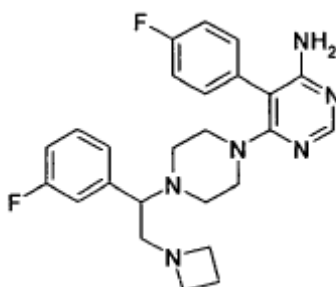
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =430, observado =430)

5 Éster metílico del ácido 4-((S)-1-{4-[6-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzoico ("89")



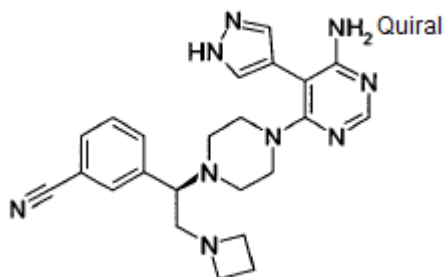
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =463, observado =463)

10 6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("90")



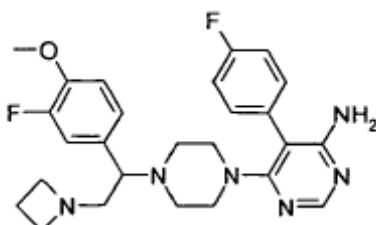
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =451, observado =451)

3-((R)-1-{4-[6-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzonitrilo ("91")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =430, observado =430)

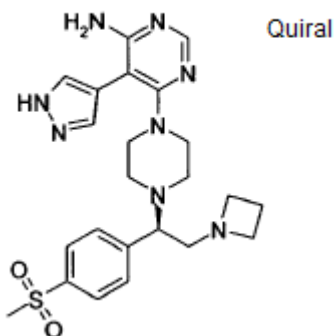
6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("92")



5

El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =481, observado =481)

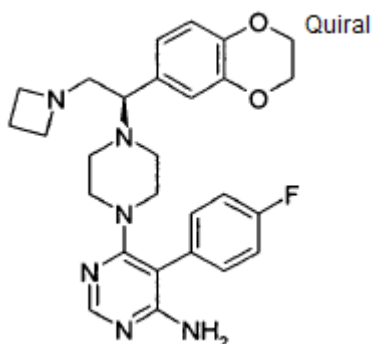
6-{4-[(R)-2-Azetidin-1-il-1-(4-metanosulfonil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("93")



10

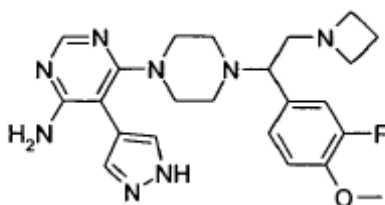
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =483, observado =483)

6-{4-[(R)-2-Azetidin-1-il-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("94")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

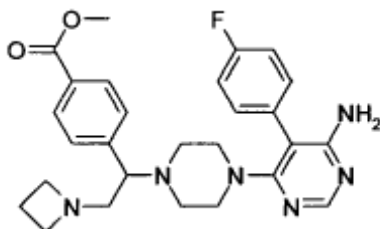
6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("95")



5

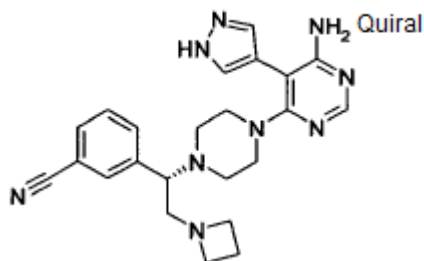
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =453, observado =453)

Éster metílico del ácido 4-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil-benzoico ("96")



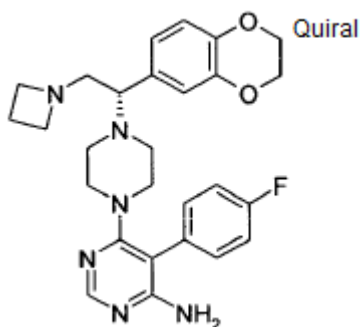
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

10 3-((S)-1-{4-[6-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzonitrilo ("97")



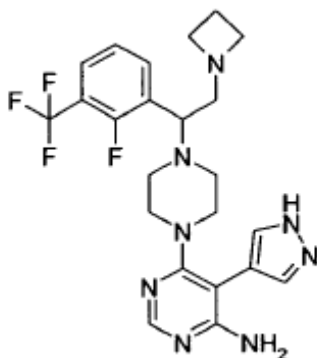
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =430, observado =430)

15 6-{4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("98")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

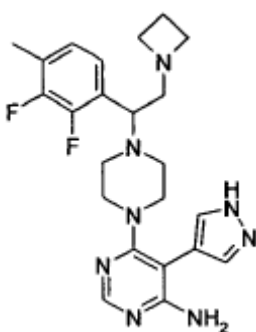
6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("99")



5

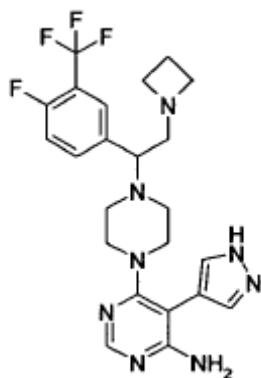
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(2,3-difluoro-4-metil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("100")



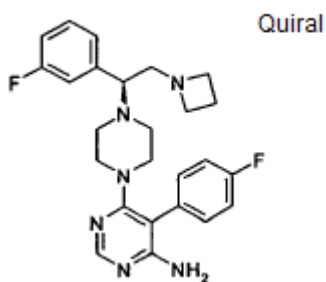
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =430, observado =430)

10 6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("101")



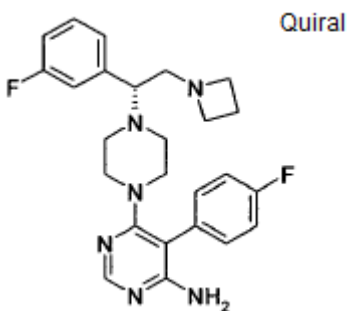
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

6-{4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("102")



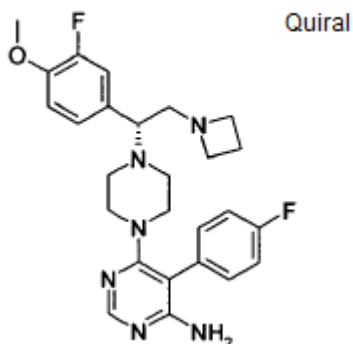
- 5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =451, observado =451)

6-{4-[(R)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("103")



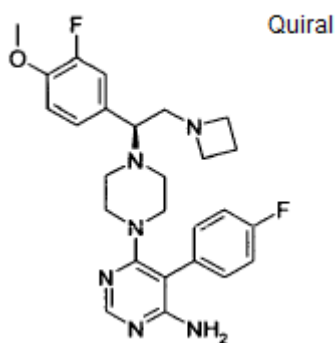
- 10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =451, observado =451)

6-{4-[(R)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("104")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =481, observado =481)

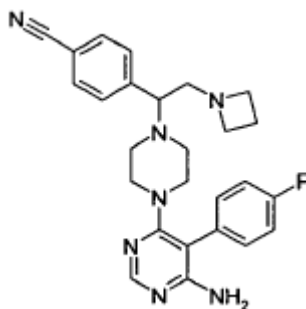
6-{4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("105")



5

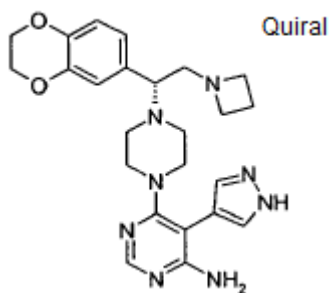
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =481, observado =481)

4-(1-{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzonitrilo ("106")



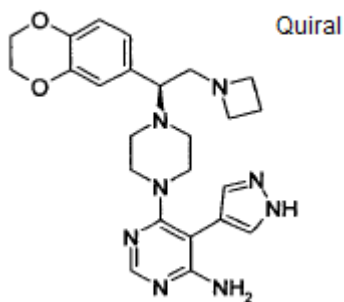
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =458, observado =458)

6-{4-[(R)-2-Azetidin-1-il-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("107")



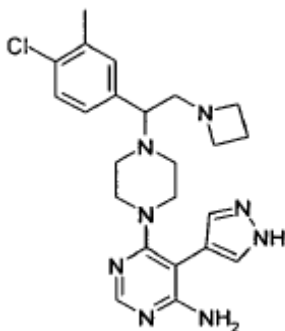
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =463, observado =463)

5 6-{4-[(S)-2-Azetidin-1-il-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("108")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =463, observado =463)

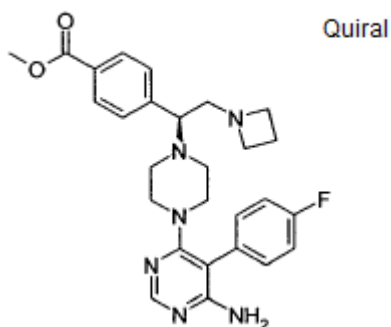
6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("109")



10

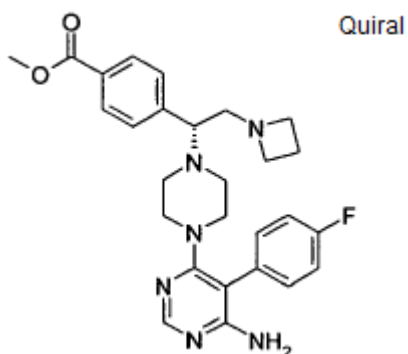
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =453, observado =453)

Éster metílico del ácido 4-((S)-1-{4-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzoico ("110")



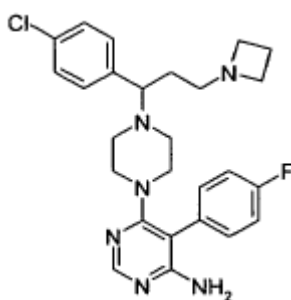
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

5 Éster metílico del ácido 4-((R)-1-[4-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il]-2-azetidin-1-il-etil)-benzoico ("111")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

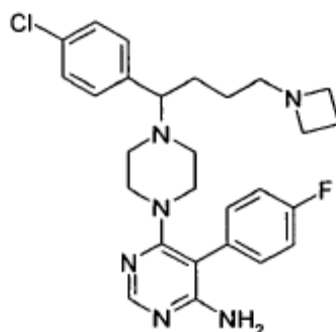
6-{4-[3-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-propil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("112")



10

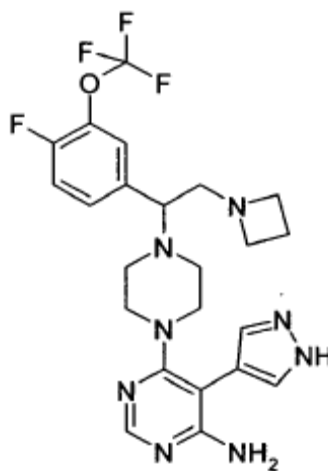
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =482, observado =482)

6-{4-[4-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-butil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("113")



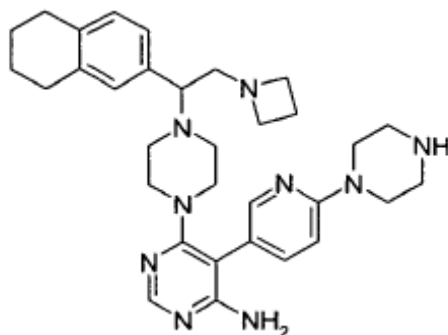
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =496, observado =496)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("114")



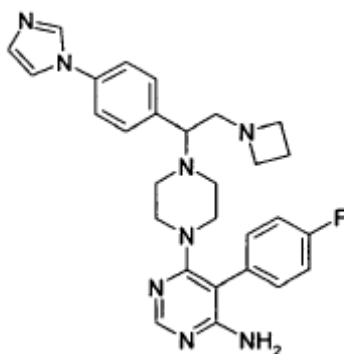
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =507, observado =507)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamina ("115")



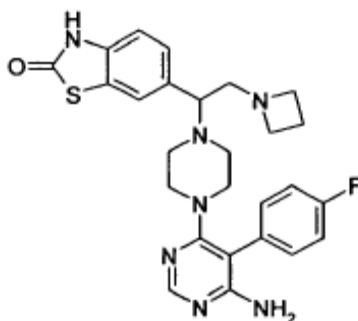
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =554, observado =554)

10 6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-imidazol-1-il-henil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("116")



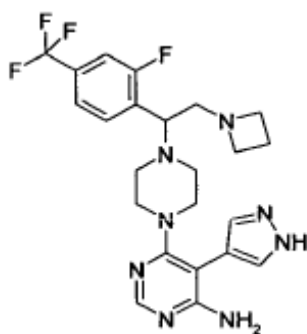
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =499, observado =499)

6-(1-{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-3H-benzotiazol-2-ona ("118")



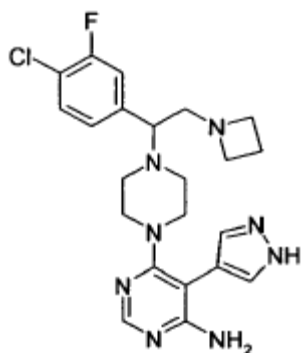
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =506, observado =506)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("120")



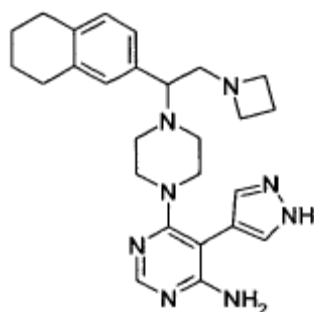
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("121")



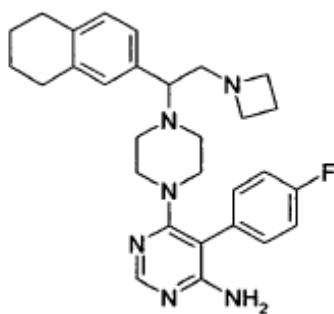
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =457, observado =457)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("122")



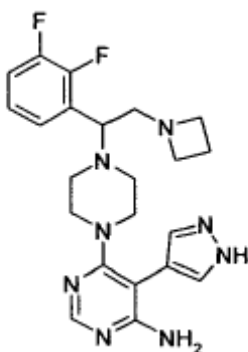
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =459, observado =459)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("123")



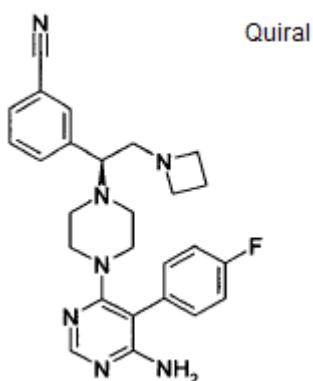
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =487, observado =487)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(2,3-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("124")



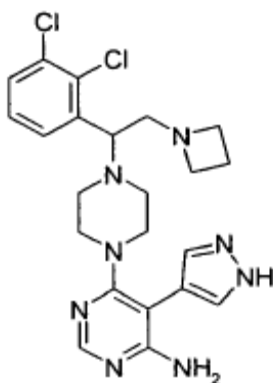
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =441, observado =441)

3-((S)-1-{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzonitrilo ("125")



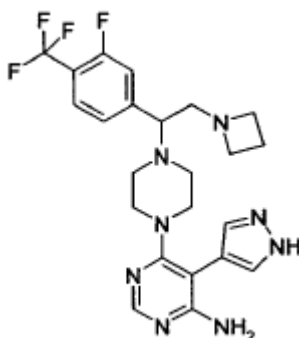
- 5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =458, observado =458)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(2,3-dicloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("126")



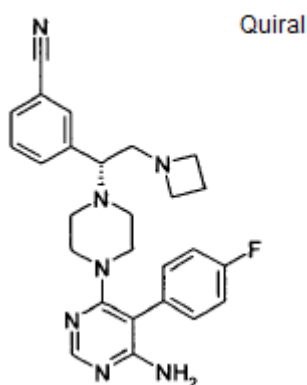
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =474, observado =474)

- 10 6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("127")



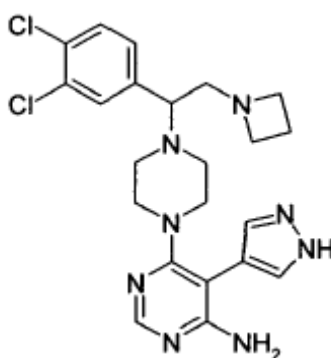
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =491, observado =491)

3-((R)-1-{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-azetidin-1-il-etil)-benzonitrilo ("129")



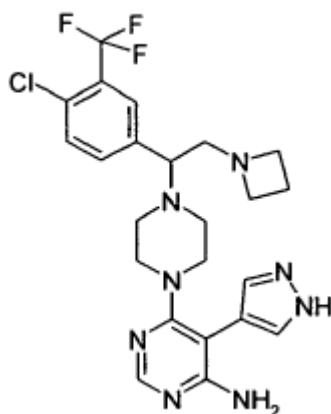
- 5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =458, observado =458)

6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("131")



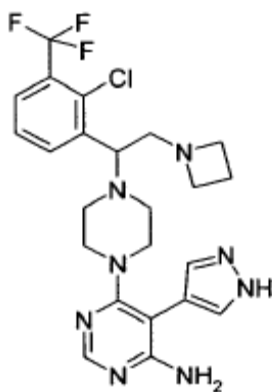
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =474, observado =474)

- 10 6-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("132")



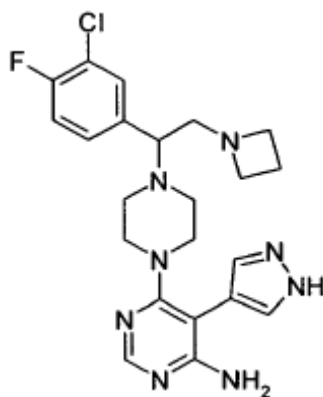
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =507, observado =507)

6-{4-[2-Azetidin-1-yl-1-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-yl}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("134")



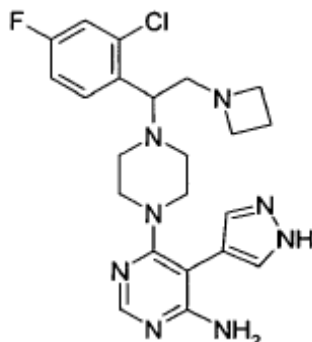
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =507, observado =507)

6-{4-[2-Azetidin-1-yl-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-yl}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("135")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =457, observado =457)

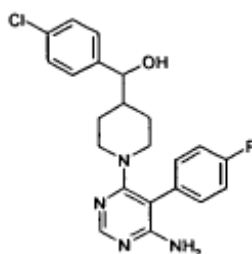
6-{4-[2-Azetidin-1-yl-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-yl}-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamina ("137")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (64). LC-MS: (M+1 =457, observado =457)

Los ejemplos (138) a (151) se prepararon de acuerdo con el esquema de síntesis 7.

1-6-amino-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)piperidin-4-il-4-(clorofenil)metanol ("138")



5

Intermedio (138.1): [1-(6-Amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-(4-cloro-fenil)-metanona

10

La mezcla de 5-bromo-6-cloro-pirimidina-4-ilamina (2.0 g, 9.59 mmol, 1.0 eq), 4-clorofenil-piperidin-4-il-metanona (2.36 g, 10.55 mmol, 1.10 eq) y carbonato de potasio (6.63 g, 47.97 mmol, 5.0 eq) en DMF (5 mL) se agitó a 50°C, durante la noche. Después de verter la mezcla de reacción en agua, el precipitado se recogió para dar el intermedio (138.1). LC-MS (M+1: 396, observado: 396).

Intermedio (138.2): {1-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-(4-cloro-fenil)-metanona

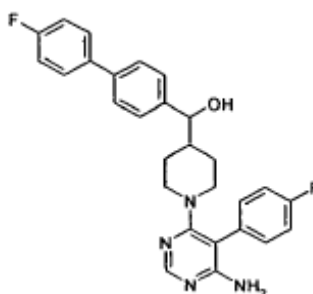
15

Una mezcla del intermedio (84.1) (2.0 g, 5.05 mmol, 1.0 eq), ácido 4-fluorofenil borónico (707.24 mg, 5.05 mmol, 1.0 eq), acetato de paladio (113.48 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq), s-fosfina (415.01 mg, 1.01 mmol, 0.2 eq), y carbonato de cesio (3293.76 mg, 10.11 mmol, 2.0 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1.0 mL) en el vial sellado se agitó a 50°C, durante la noche. Después del tratamiento habitual, el producto en bruto se purificó mediante purificación de HPLC preparativa para producir el intermedio (138.2). LC-MS (M+1: 411, observado: 411).

20

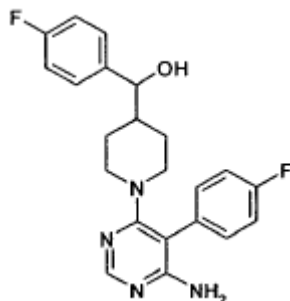
A una solución del intermedio (138.2) (500 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) en metanol (15 mL) se le adicionó borohidruro de sodio (70 mg, 1.85 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó durante la noche. Después de la concentración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó mediante cromatografía instantánea en gel de silicio para proporcionar el compuesto base. MS-LC (M+1: 414, observado: 414).

1-6-amino-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)piperidin-4-il-4-(4-fluorofenil)fenil)metanol ("139")



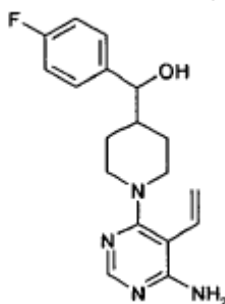
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (138). LC-MS (M+1 = 473, observado = 473)

1-6-amino-5-(4-fluorofenilpirimidin-4-il)piperidin-4-il-4-(fluorofenil)metanol ("140")



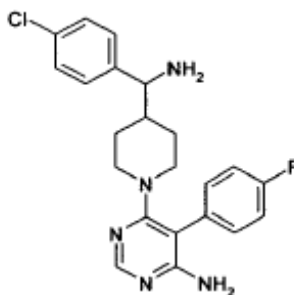
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (138). LC-MS (M+1 = 397, observado = 397)

5 1-6-amino-5-(vinilpirimidin-4-il)piperidin-4-il-4-(fluorofenil)metanol ("141")



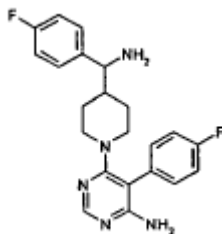
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (138). LC-MS (M+1 = 329, observado = 329)

5-(4-Fluorofenil)-6{4-amino(4-clorofenil)metil-piperidin-1-il}pirimidin-4-amina ("142")



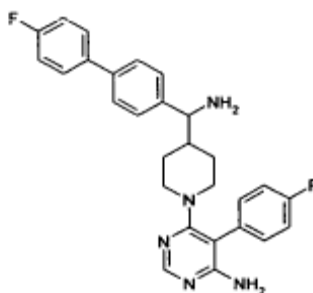
10 A una solución del intermedio (138.2) (150 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq) y acetato de amonio (337 mg, 4.3 mmol, 12 eq.) en metanol (5 mL) se le adicionó cianoborohidruro de sodio (1.90 mmol, 5 eq). La mezcla se sometió a reflujo, durante 2 días. Después de la concentración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía instantánea en gel de silicio para proporcionar el compuesto base. LC-MS (M+1 = 413, observado = 413)

15 5-(4-Fluorofenil)-6{4-amino(4-fluorofenil)metil-piperidin-1-il}pirimidin-4-amina ("143")



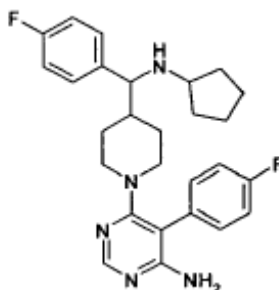
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (142). LC-MS (M+1 = 396, observado = 396)

5-(4-Fluorofenil)-6{4-amino(4-(4-fluorofenil)fenil)metil-piperidin-1-il}pirimidin-4-amina ("144")



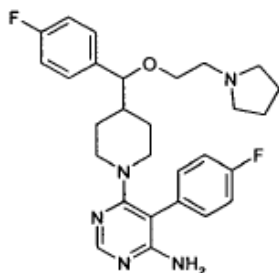
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (142). LC-MS (M+1 = 472, observado = 472)

6-(4-((ciclopentilamino)(4-fluorofenil)metil)piperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina ("145")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (142). LC-MS (M+1 = 464, observado = 464)

5-(4-fluorofenil)-6-(4-((4-fluorofenil)(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)metil)-piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("146")

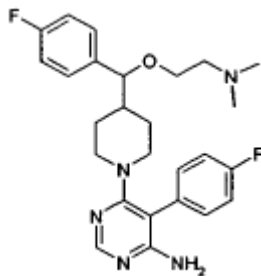


10

A una solución del ejemplo (138) (150 mg, 0.38 mmol, 1.0 eq) en DMF (10 mL) se le adicionó hidruro de sodio (75.67 mg, 1.89 mmol, 5.0 eq). La mezcla se agitó, durante 10 minutos, a continuación se le adicionó clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)pirrolidina (77.22 mg, 0.45 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó a 70°C, durante la noche. Después del tratamiento estándar, el compuesto base fue obtenido por purificación de HPLC de fase reversa. LC-MS (M+1 = 494, observado = 494)

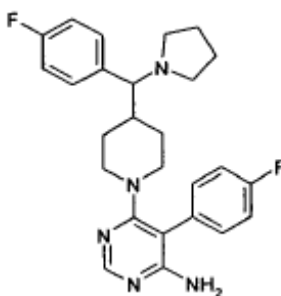
15

5-(4-fluorofenil)-6-(4-((4-fluorofenil)(2-(dimetilamino) etoxi)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("147")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (146). LC-MS (M+1 = 468, observado = 468)

5-(4-fluorofenil)-6-(4-((4-fluorofenil)(pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("148")



5

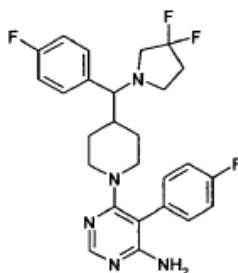
Intermedio (148.1): 6-{4-[Cloro-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperidin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina

A una solución del ejemplo (140) (700 mg, 1.77 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 mL) se le adicionó gota a gota cloruro de tionilo (0.32 mL, 4.41 mmol, 2.5 eq). La mezcla se agitó durante la noche. Después de la eliminación de los solventes, el sólido se suspendió en acetato de etilo y se filtró para dar el intermedio (94.1). LC-MS (M+1: 415, observado: 415)

10

Una mezcla del intermedio (148.1) (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), pirrolidina (17.14 mg, 0.24 mmol, 2 eq) y DIEA (77.88 mg, 0.60 mmol, 5 eq) en NMP (3 mL) se agitó a 120°C, durante la noche. El compuesto base fue obtenido por purificación de HPLC de fase reversa. LC-MS (M+1 = 450, observado = 450)

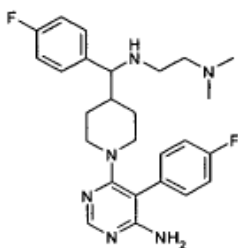
5-(4-fluorofenil)-6-(4-((4-fluorofenil)(3-difluoropirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("149")



15

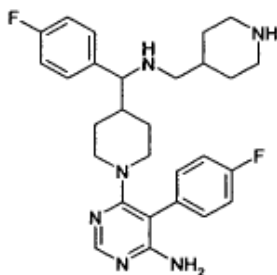
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (148). LC-MS (M+1 = 486, observado = 486)

1-(6-amino-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)(4-((4-fluorofenil)metil)-dimetiletano-1,2-diamina ("150")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (148). LC-MS (M+1 = 467, observado = 467)

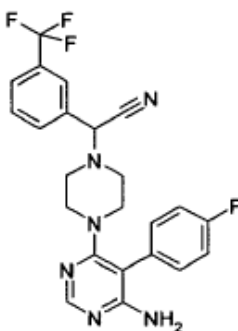
5-(4-fluorofenil)-(6-(4-fluorofenilpiperidin-4-ilmetil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("151")



5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (148). LC-MS (M+1 = 493, observado = 493)

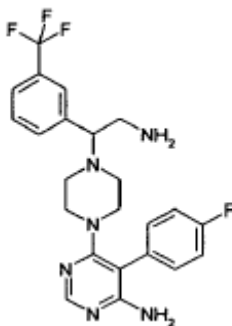
Los ejemplos (152) a (194) se prepararon de acuerdo con el esquema de síntesis 8.

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(3-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo ("152")



10 En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se disolvió 5-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidin-4-ilamina (1 eq) y 3-trifluorometil-benzaldehído (1.05 eq) en acetonitrilo. El vial se selló con un septo de caucho, a continuación, se evacuó y se rellenoó con argón. A este recipiente sellado se le adicionó cianuro de trimetilsililo (1.05 eq) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta completarse. La reacción se inactiva por adición de una cantidad igual de cloruro de amonio (solución saturada, acuosa), a continuación, se extrajo con acetato de etilo. A continuación, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar el compuesto base. LC-MS: (M+1 =457, observado = 457).

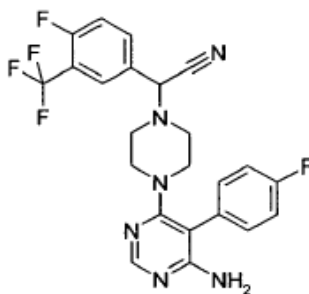
6-{4-[2-Amino-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("153")



5

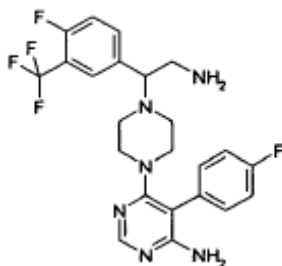
A una mezcla agitada del ejemplo (152) (76.0 mg; 0.17 mmol; 1.0 eq.) y cloruro de cobalto (2.2 mg; 0.02 mmol; 0.1 eq.) en metanol (5.0 ml), se le adicionó en porciones a 0°C borohidruro de sodio (32.8 mg; 0.83 mmol; 5.0 eq.). La reacción se dejó a RT después de la adición y se agitó hasta que se consideró completa por LCMS. La mezcla se purificó por HPLC de fase reversa para proporcionar el compuesto base. LC-MS: (M+1 = 461, observado = 461).

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil-acetonitrilo ("154")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 = 475, observado = 475)

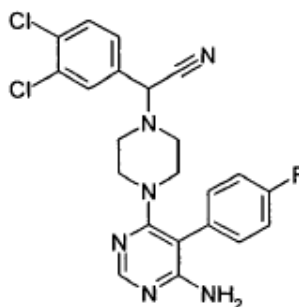
6-{4-[2-Amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("155")



10

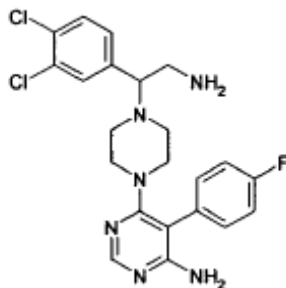
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 = 479, observado = 479).

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(3,4-dicloro-fenil)-acetonitrilo ("156")



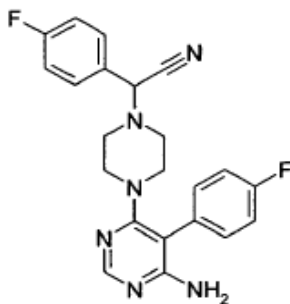
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =457, observado =457)

6-{4-[2-Amino-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("157")



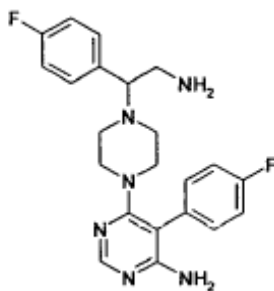
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =461, observado = 461).

5 {4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo ("158")



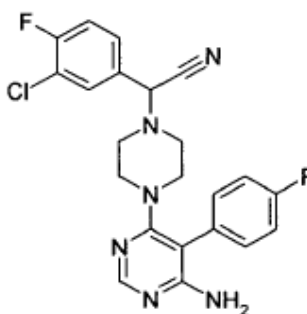
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =407, observado =407)

6-{4-[2-Amino-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("159")



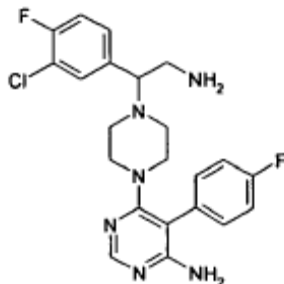
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =411, observado = 411).

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetonitrilo ("160")



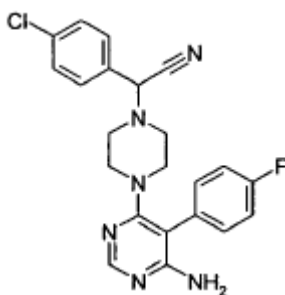
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =441, observado =441)

6-{4-[2-Amino-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("161")



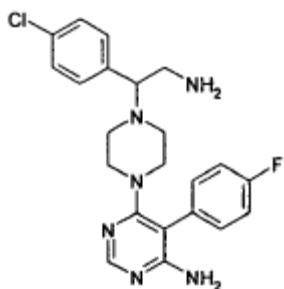
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =445, observado = 445).

5 {4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo ("162")



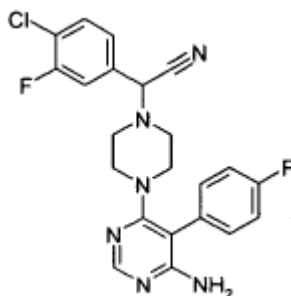
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =423, observado = 423).

6-{4-[2-Amino-1-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("163")



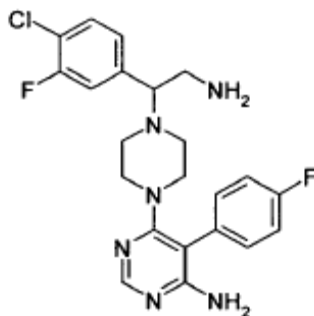
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =427, observado = 427).

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-acetonitrilo ("164")



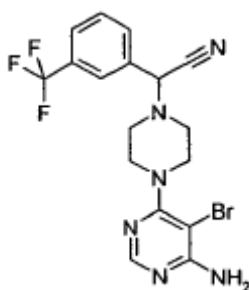
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =441, observado =441)

6-{4-[2-Amino-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("165")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =445, observado =445)

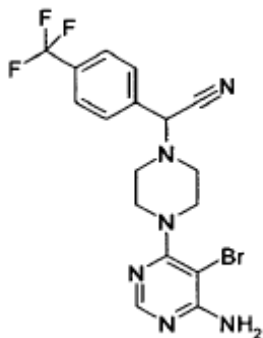
[4-(6-Amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-(3-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo ("166")



5

El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =442, observado =442)

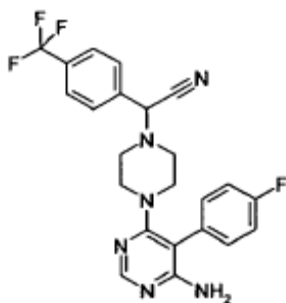
[4-(6-Amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-(4-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo ("167")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =442, observado =442)

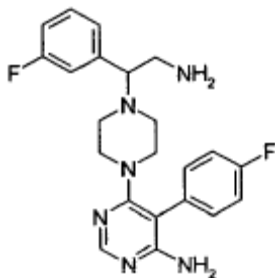
10

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(4-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo ("168")



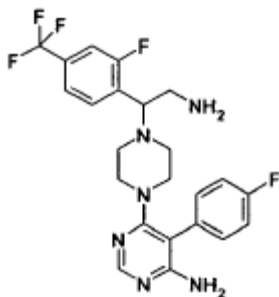
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =442, observado =442)

6-{4-[2-Amino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("169")



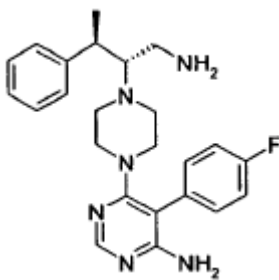
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =411, observado =411)

5 6-{4-[2-Amino-1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("170")



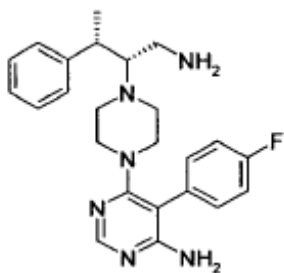
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =479, observado =479)

6-[4-((1R,2R)-1-Aminometil-2-fenil-propil)-piperazin-1-il]-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("171")



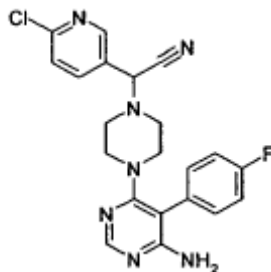
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =421, observado =421)

6-[4-((1R,2S)-1-Aminometil-2-fenil-propil)-piperazin-1-il]-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("172")



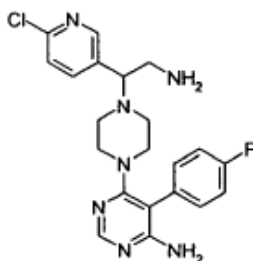
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153) a continuación, se aisló mediante la separación quiral SFC. LC-MS: (M+1 =421, observado =421)

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(6-cloro-piridin-3-il)-acetonitrilo ("173")



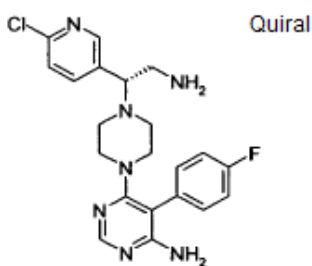
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =424, observado =424)

6-{4-[2-Amino-1-(6-cloro-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("174")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =428, observado =428)

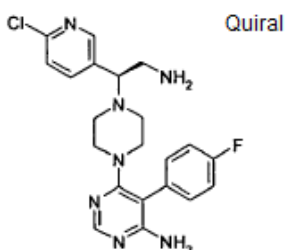
6-{4-[(R)-2-Amino-1-(6-cloro-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("175")



10

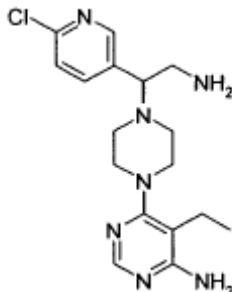
El compuesto base se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (174). LC-MS: (M+1 =428, observado =428)

6-{4-[(S)-2-Amino-1-(6-cloro-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("176")



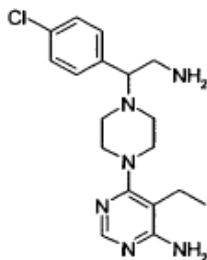
El compuesto base se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (174). LC-MS: (M+1 =428, observado =428)

6-{4-[2-Amino-1-(6-cloro-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina ("177")



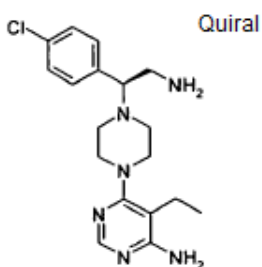
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =362, observado =362)

6-{4-[2-Amino-1-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina ("178")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =361, observado =361)

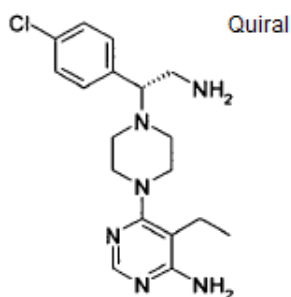
6-{4-[(S)-2-Amino-1-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina ("179")



10

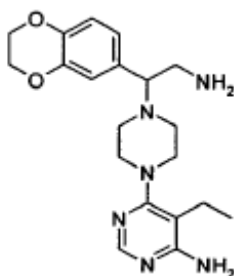
El compuesto base se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (178). LC-MS: (M+1 =361, observado =361)

6-{4-[(R)-2-Amino-1-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina ("180")



El compuesto base se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (178). LC-MS: (M+1 =361, observado =361)

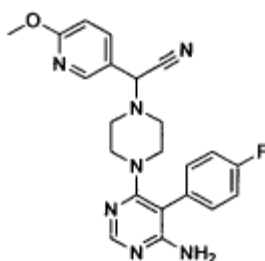
6-{4-[2-Amino-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina ("181")



5

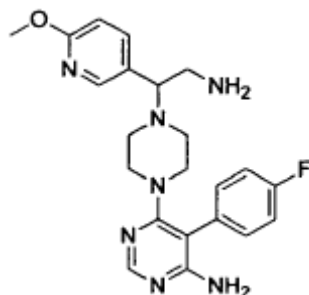
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =385, observado =385)

2-(4-(6-amino-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetonitrilo ("182")



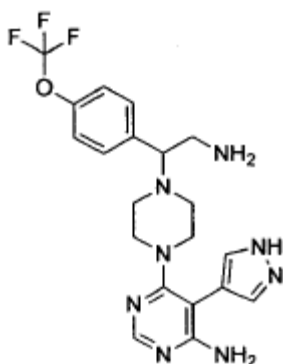
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS (M+1 =420, observado = 420).

10 6-(4-(2-amino-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina ("183")



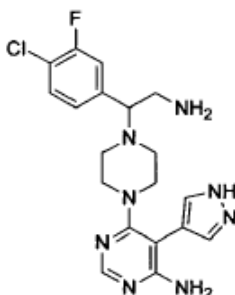
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS (M+1 =424, observado = 424).

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("186")



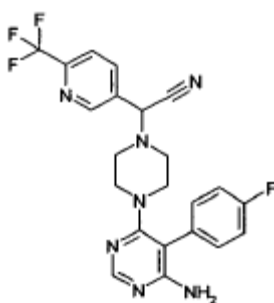
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS ($M+1 = 449$, observado = 449).

6-(4-(2-amino-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("187")



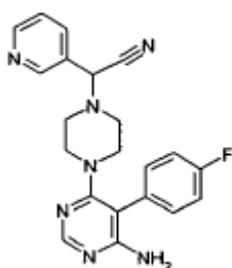
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS ($M+1 = 417$, observado = 417).

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo ("189")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: ($M+1 = 458.4$, observado = 458.2).

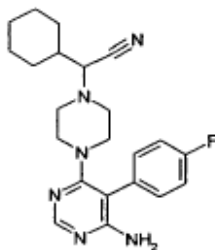
{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-piridin-3-il-acetonitrilo ("190")



10

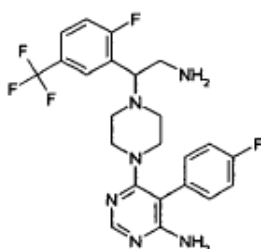
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: ($M+1 = 390.4$, observado = 390.2).

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-ciclohexil-acetonitrilo ("191")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (152). LC-MS: (M+1 =395.5, observado = 395.3).

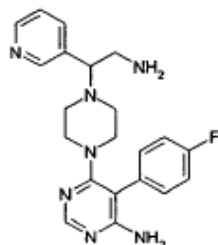
6-{4-[2-Amino-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etil-piperazin-1-il]-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("192")



5

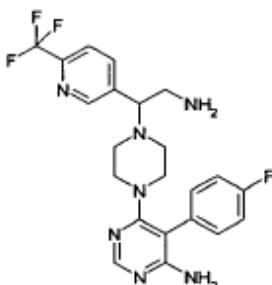
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =479.4, observado = 479.3).

6-[4-2-Amino-1-piridin-3-il-etil]-piperazin-1-il]-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("193")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (153). LC-MS: (M+1 =394.4, observado = 394.2).

10 6-{4-[2-Amino-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina ("194")

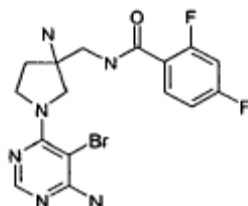


El compuesto base fue obtenido por la hidrogenación de {4-[6-Amino-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo (20.00 mg; 0.04 mmol; 1.00 eq.) en 15 ml de metanol y 50 mg de Pd/C al 10% agitando en un agitador Parr, durante la noche a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de baja presión de fase reversa (Yamazen, solución reguladora básica). LC-MS: (M+1 =462.4, observado = 462.5).

15

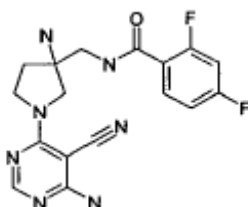
Los ejemplos (195) a (208) se prepararon de acuerdo con el esquema de síntesis 9.

N-[3-Amino-1-(6-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-2,4-difluoro-benzamida ("195")

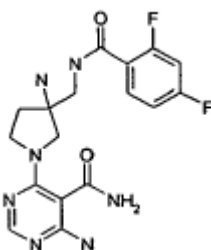


- 5 Una mezcla de 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina (272.7 mg; 1.24 mmol; 1.02 eq.), N-[(3-aminopirrolidin-3-il)-metil]-2,4-difluorobenzamida diclorhidrato (400.0 mg; 1.22 mmol; 1.0 eq.), carbonato de potasio (336.8 mg; 2.44 mmol; 2.0 eq.) en DMSO (5.00 ml) se agitó a 60°C, durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (Waters, condición básica) para proporcionar el compuesto base con un rendimiento del 76%. LC-MS: (M+1 =427, observado = 427).

N-[3-Amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-2,4-difluoro-benzamida ("196")

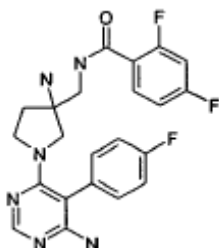


- 10 Una mezcla de 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (72.0 mg; 0.47 mmol; 1.02 eq.), N-[(3-aminopirrolidin-3-il)metil]-2,4-difluorobenzamida diclorhidrato (150.0 mg; 0.46 mmol; 1.0 eq.), carbonato de potasio (126.3 mg; 0.91 mmol; 2.0 eq.) en DMSO (2.00 ml) se agitó a 60°C, durante 2h. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (Waters, acetonitrilo/ NH₄OH al 0.1% en agua) para proporcionar el compuesto base con un rendimiento del 70%. LC-MS: (M+1 =374, observado = 374).
- 15 4-Amino-6-{3-amino-3-[(2,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-pirimidina-5-carboxamida ("197")



- 20 Se adicionó gota a gota peróxido de hidrógeno (0.38 ml; 4.29 mmol; 40.0 eq.) a la mezcla de N-[[3-amino-1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]metil]-2,4-difluorobenzamida (40.0 mg; 0.11 mmol; 1.0 eq.) y carbonato de potasio (118.45 mg; 0.86 mmol; 8.0 eq.) en DMSO (3.0 ml) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se agitó a 40°C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase reversa (Yamazen, acetonitrilo/NH₄OH al 0.1% en agua) para producir el compuesto base con un rendimiento del 40%. LC-MS: (M+1 =392, observado = 392).

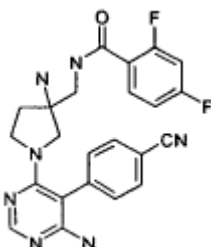
N-{3-Amino-1-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamida ("198")



5

Una mezcla de N-([3-amino-1-(6-amino-5-bromopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]metil)-2,4-difluorobenzamida (70.0 mg; 0.16 mmol; 1.0 eq.), ácido 4-fluorofenilborónico (45.8 mg; 0.33 mmol; 2.0 eq.), acetato de paladio (1.8 mg; 0.01 mmol; 0.05 eq.), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (6.7 mg; 0.02 mmol; 0.10 eq.) y carbonato de cesio (160.1 mg; 0.49 mmol; 3.0 eq.) en dioxano (4 ml) y agua (0.5 ml) en el vial de microondas se calentó a 100°C, durante 30 min. La mezcla de reacción se sometió a tratamiento y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters, acetonitrilo/NH₄OH al 0.1% en agua) para proporcionar el compuesto base con un rendimiento del 61%. LC-MS: (M+1=443, observado = 443).

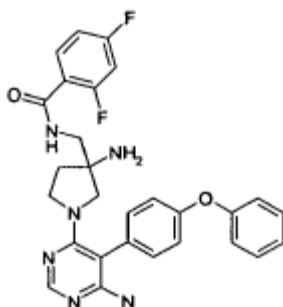
N-{3-Amino-1-[6-amino-5-(4-ciano-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamida ("199")



10

El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =450, observado = 450).

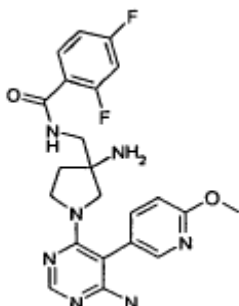
N-{3-Amino-1-[6-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamida ("200")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =517, observado = 517).

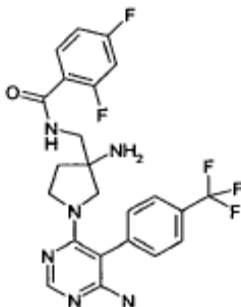
15

N-{3-Amino-1-[6-amino-5-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamida ("201")



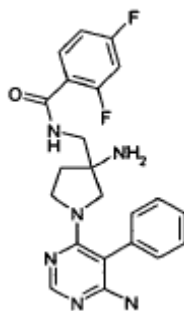
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =456, observado = 456).

N-{3-Amino-1-[6-amino-5-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamida ("202")



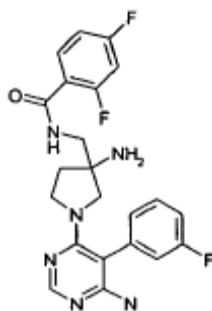
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =493, observado = 493).

5 N-[3-Amino-1-(6-amino-5-fenil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-2,4-difluoro-benzamida ("203")



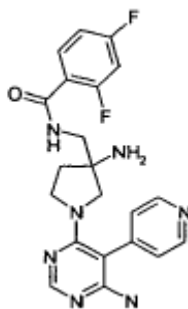
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =425, observado = 425).

N-{3-Amino-1-[6-amino-5-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamida ("204")



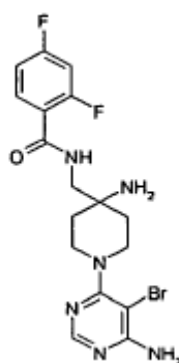
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =443, observado = 443).

N-[3-Amino-1-(6-amino-5-piridin-4-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-2,4-difluoro-benzamida ("205")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =426, observado = 426).

N-[4-Amino-1-(6-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-piperidin-4-ilmetil]-2,4-difluoro-benzamida ("207")



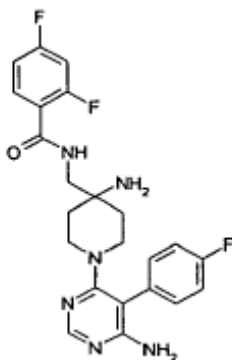
5 Intermedio 207.1: diclorhidrato de N-(4-Amino-piperidin-4-ilmetil)-2,4-difluoro-benzamida

10 A una solución del éster tert-butílico del ácido 4-amino-4-aminometil-piperidina-1-carboxílico (250 mg; 1.1 mmol, 1.0 eq.) en piridina (12 ml) a temperatura ambiente, se le adicionó lentamente una solución de DCM 0.1 M de cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo (182.8 mg; 1.04 mmol; 0.95 eq.). La mezcla de reacción se inactivó adicionando 0.5 mL de metanol cuando la LC-MS no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción y se concentró a sequedad para proporcionar el éster tert-butílico del ácido 4-amino-4-[(2,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico.

15 Una mezcla del éster tert-butílico del ácido 4-amino-4-[(2,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-piperidina-1-carboxílico en bruto (300 mg; 0.82 mmol; 1.0 eq.) y cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (2.0 ml; 8.1 mmol; 10 eq.) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente, durante 2h. La LC-MS mostró que la reacción se completó. Se adicionó éter. El precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó para producir el intermedio (207.1) como un sólido de color blanco crema con un rendimiento del 68%.

El ejemplo (207) se preparó de manera análoga a la del ejemplo (195) mediante el uso del intermedio (207.1) en lugar del diclorhidrato de N-[(3-aminopirrolidin-3-il)-metil]-2,4-difluorobenzamida. LC-MS: (M+1 =441, observado = 441).

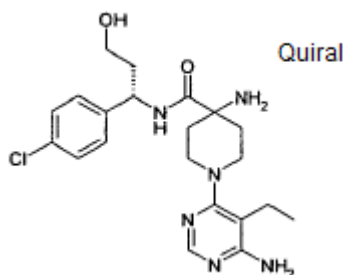
N-{4-Amino-1-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamida ("208")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =457, observado = 457).

Los ejemplos (214) a (247) se prepararon de acuerdo con el esquema de síntesis 10.

[(S)-1-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-etil-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("214")



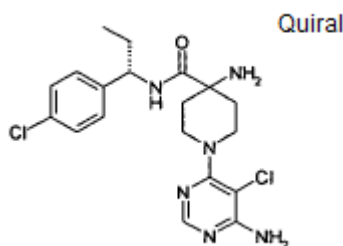
5

Intermedio 214.1: (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida

Al mono-éster tert-butílico del ácido 4-tert-butoxicarbonilamino-piperidina-1,4-dicarboxílico (1350.00 mg; 3.92 mmol; 1.00 eq.) en DMF (10 ml) se le adicionó HATU (1639.48 mg; 4.31 mmol; 1.10 eq.) y se agitó a RT, durante 40 min. Se adicionó DIEA (1.48 ml; 8.23 mmol; 2.10 eq.), seguido de (S)-3-amino-3-(4-cloro-fenil)-propan-1-ol (1013.56 mg; 3.92 mmol; 1.00 eq.). La mezcla de reacción se agitó, durante otras 3h. La solución de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se trató con éter para proporcionar un sólido de color blanco, al cual se le adicionaron 5 ml de metanol, 10 ml de HCl 4.0 M en dioxano y se agitó a RT durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con éter para producir el intermedio (214.1) como un sólido de color blanco.

La mezcla de reacción de 6-cloro-5-etil-pirimidin-4-ilamina (50.0 mg; 0.32 mmol; 1.0 eq.), intermedio (214.1) (140.3 mg; 0.33 mmol; 1.05 eq.) y DIEA (131.54 mg; 0.95 mmol; 3.00 eq.) en DMSO (1.5 ml) se agitó a 120°C, durante 24h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto base (rendimiento 31%). LC-MS (M+1 =433, observado = 433).

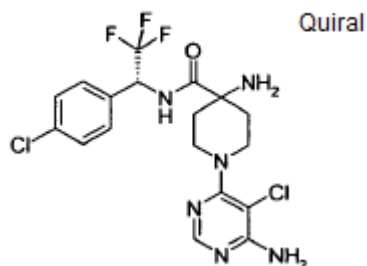
[(S)-1-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("215")



20

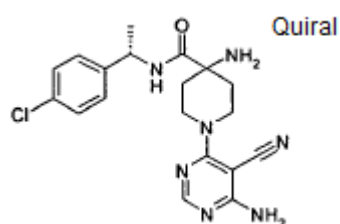
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =424, observado = 424).

[(R)-1-(4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoroetil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("216")



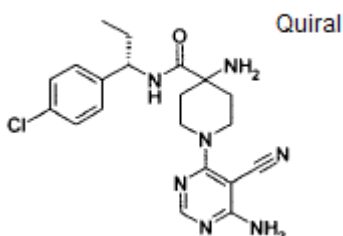
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =464, observado = 464).

[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("218")



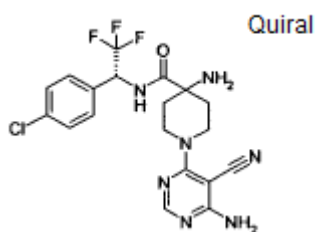
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =400, observado = 400).

[(S)-1-(4-cloro-fenil)-propil]-amida de ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("219")



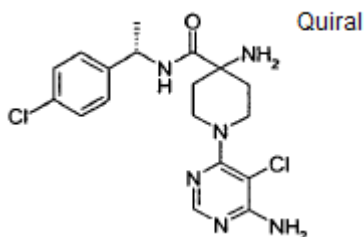
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =414, observado = 414).

10 [(R)-1-(4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoroetil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("220")



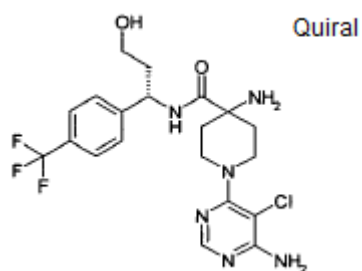
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =454, observado = 454).

[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("222")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =410, observado = 410).

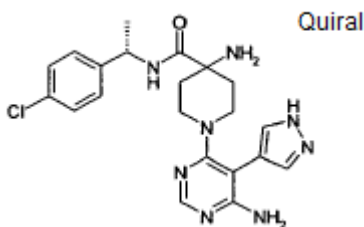
[(S)-3-hidroxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("223")



5

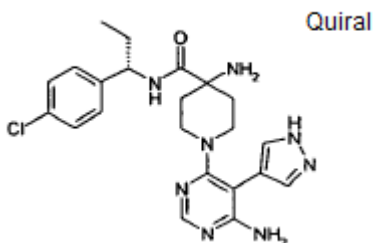
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =473, observado = 473).

[S]-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 4-Amino-1-[6-amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico ("224")



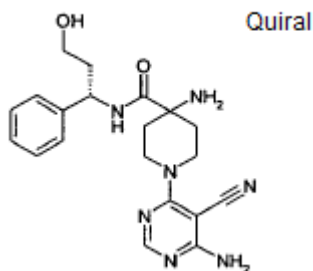
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =441, observado = 441).

[(S)-1-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-amino-1-[6-amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico ("225")



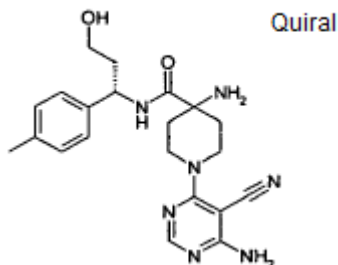
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =455, observado = 455).

15 ((S)-3-hidroxi-1-fenil-propil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("226")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =396, observado = 396).

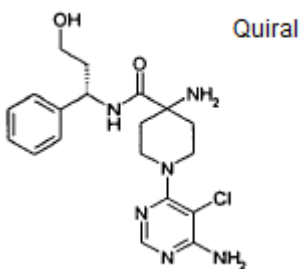
(S)-3-hidroxi-1-p-tolil-propil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("227")



5

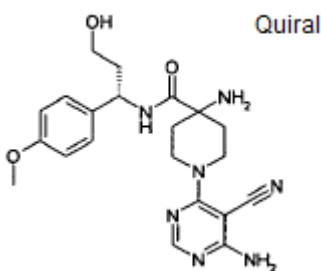
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =410, observado = 410).

((S)-3-hidroxi-1-fenil-propil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("228")



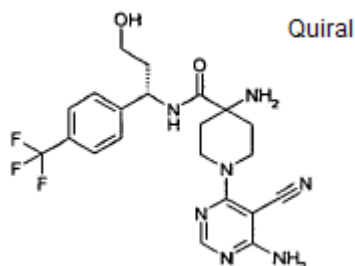
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =405, observado = 405).

10 [(S)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("229")



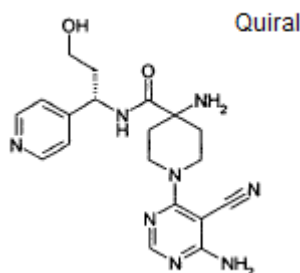
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =426, observado = 426).

[(S)-3-hidroxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-propil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("230")



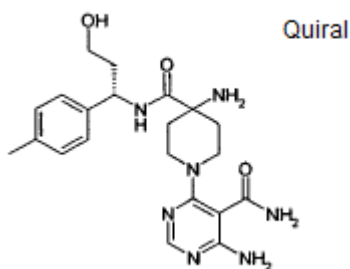
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =464, observado = 464).

- 5 ((S)-3-hidroxi-1-piridin-4-propil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("231")



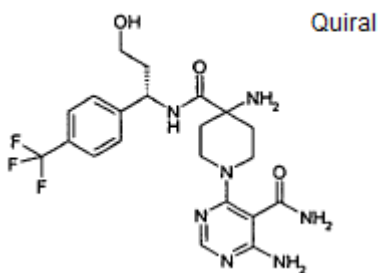
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =397, observado = 397).

- 10 Amida del ácido 4-amino-6-[4-amino-4-((S)-3-hidroxi-1-p-tolil-propilcarbamoil)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico ("232")



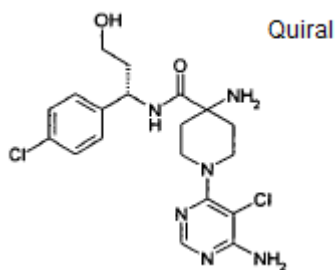
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =428, observado = 428).

Amida del ácido 4-amino-6-[4-amino-4-[(S)-3-hidroxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-propilcarbamoil]-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carboxílico ("233")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =482, observado = 482).

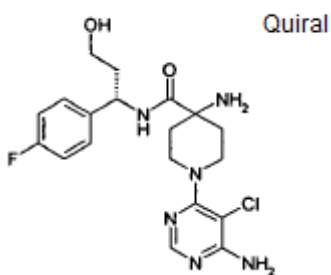
[(S)-1-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("235")



5

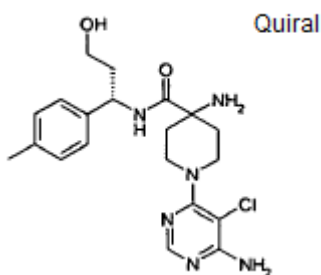
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =440, observado = 440).

[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("236")



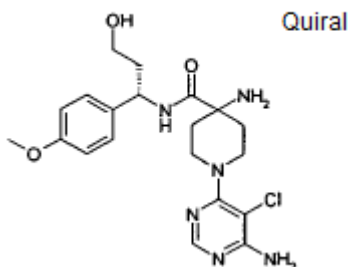
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =423, observado = 423).

((S)-3-hidroxi-1-p-tolil-propil)-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("237")



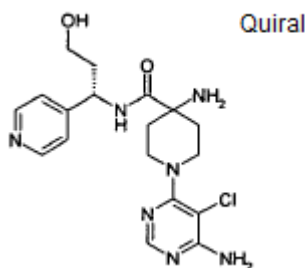
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =419, observado = 419).

[(S)-3-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("238")



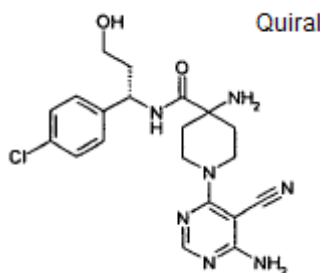
5 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =435, observado = 435).

[(S)-3-hidroxi-1-piridin-4-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("239")



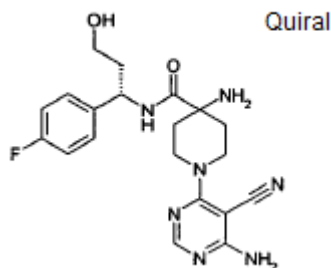
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =406, observado = 406).

10 [(S)-1-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("242")



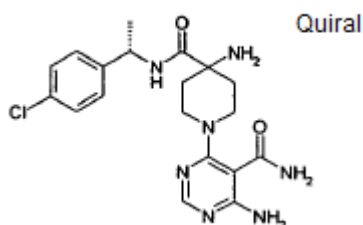
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =430, observado = 430).

15 [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("243")



El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =414, observado = 414).

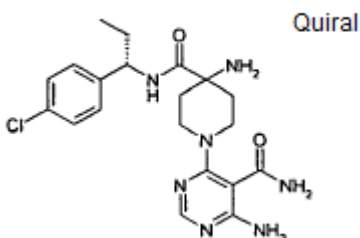
Amida del ácido 4-amino-6-{4-amino-4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-piperidin-1-il}-pirimidina-5-carboxílico ("244")



5

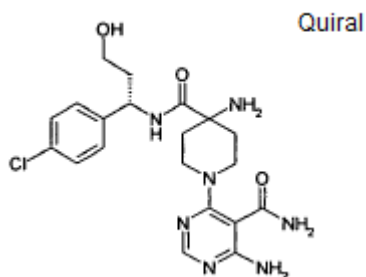
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =418, observado = 418).

Amida del ácido 4-amino-6-{4-amino-4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-propilcarbamoil]-piperidin-1-il}-pirimidina-5-carboxílico ("245")



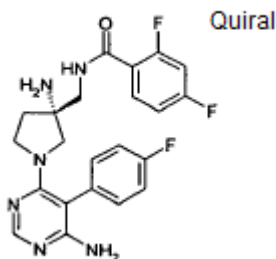
10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =432, observado = 432).

[(R)-1-(4-cloro-fenil)-2-metoxietil]-amida del ácido 4-amino-1-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxílico ("247")



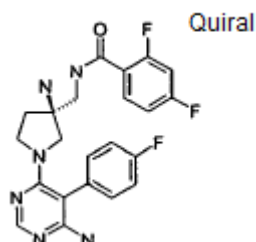
El compuesto base se preparó de manera análoga a la del ejemplo (214). LC-MS: (M+1 =448, observado = 448).

15 N-[(R)-3-Amino-1-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidin-3-ilmetil]-2,4-difluoro-benzamida ("248")



El compuesto base se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =443, observado = 443).

N-((S)-3-Amino-1-[6-amino-5-(4-fluorophenyl)pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil)-2.4-difluoro-benzamida ("249")



5

El compuesto base se aisló mediante la separación quiral SFC del ejemplo (198). LC-MS: (M+1 =443, observado = 443).

Actividad biológica

10

Los valores de IC₅₀ indicados para los compuestos en la sección Experimental se obtuvieron a partir del siguiente protocolo para el ensayo de enzima p70S6K.

Ensayo de la enzima p70S6K

15

Los compuestos inhibidores de p70S6K se diluyeron y se sembraron en placas de 96 pozos. A continuación, se adicionó a la placa del compuesto una mezcla de reacción que incluía los siguientes componentes para iniciar la reacción enzimática; se mezcló p70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) con ATP 24 μM en una solución reguladora de ensayo que contenía Hepes 100 mM (pH 7.5), MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Brij al 0.015% y 1 μM del péptido sustrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia de proteína ribosomal S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminoheptanoico). La reacción se incubó durante 90 minutos a 25°C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. La proporción de sustrato y péptido de producto (fosforilado) se analizó en un Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, mediante el uso de una presión de -1.4 psi, y tensiones en dirección 5' y aguas abajo de 3000 y 700, respectivamente. Los picos del producto se resolvieron antes de que los picos de sustrato sobre los cromatogramas resultantes.

20

Los valores para el ensayo de inhibición de la enzima p70S6K para los compuestos expuestos en la sección Experimental se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Inhibición de la enzima p70S6K por los compuestos descritos por la fórmula (I)

Compuesto N°	IC ₅₀ p70S6K (nM)
1	5.8
2	2.2
3	2.6

ES 2 646 759 T3

4	4.5
5	330
6	6.3
7	2.8
8	3.4
9	5.7
10	31
11	280
12	18
13	7.2
14	38
15	4.9
16	4.9
17	1.7
19	19
20	69
21	35
22	20
23	12
24	5.3
25	3.4
26	45
27	4.2
28	260
29	>1000
30	34.5
31	40
32	48.5
33	48.5
35	>1000
36	14
37	5.8

ES 2 646 759 T3

38	100
39	12
40	11
41	14
42	6
43	98
46	630
47	960
48	66
49	16
50	450
51	41
52	3.3
53	3.2
54	4.5
55	5.2
56	22
57	4.7
58	31
59	140
60	74
61	33
64	50
65	120
66	82
67	24
68	>1000
69	>1000
71	>1000
72	>1000
74	370
75	15

ES 2 646 759 T3

77	640
80	79
81	>1000
82	29
83	1000
84	15000
85	2800
86	6400
87	8700
88	6700
89	2700
90	600
91	6300
92	300
93	4300
94	1600
95	3500
96	140
97	3700
98	260
99	670
100	900
101	3800
102	1400
103	920
104	920
105	640
106	320
107	5200
108	3700
109	1900
110	450

ES 2 646 759 T3

111	190
112	460
113	>1000
114	3300
115	>100000
116	290
118	140
120	1100
121	900
122	950
123	360
124	3400
125	1200
126	390
127	550
129	610
131	1500
132	1400
134	300
135	3600
136	--
137	3100
138	2.5
139	17
140	4.6
141	1000
142	13
143	27
144	17
145	120
146	11
147	2

ES 2 646 759 T3

148	250
149	460
150	33
151	200
152	>1000
153	11
154	>1000
155	14
156	130
157	6
158	240
159	4.4
160	590
161	4
162	68
163	1.3
164	44
165	0.9
166	6100
167	>1000
168	240
169	4.1
170	12
171	73
172	280
173	110
174	8.5
175	2.6
176	0.8
177	200
178	69
179	13

ES 2 646 759 T3

180	190
181	180
182	220
183	3.4
186	1.4
187	6.1
189	140
190	230
191	200
192	13.0
193	31.0
194	9.8
195	3.3
196	50
197	530
198	4.8
199	11
200	120
201	9.5
202	9.1
203	5.3
204	2.6
205	25
206	1000
207	150
208	46
209	--
210	--
211	--
212	--
213	--
214	450

ES 2 646 759 T3

215	190
216	820
218	200
219	140
220	3200
222	620
223	22000
224	87
225	78
226	820
227	280
228	2800
229	450
230	18000
231	3600
232	23000
233	41000
234	560
235	250
236	900
237	860
238	380
239	7200
242	98
243	390
244	20000
245	2400
247	3600
248	290
249	5.9

Lista de secuencias

<110> Merck Patent GmbH

<120> NUEVAS AMINAS HETEROCÍCLICAS COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE LA QUINASA

<130> P 11/151 WO

<150> 61/533,606

<151> 2011-09-12

5 <160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sustrato

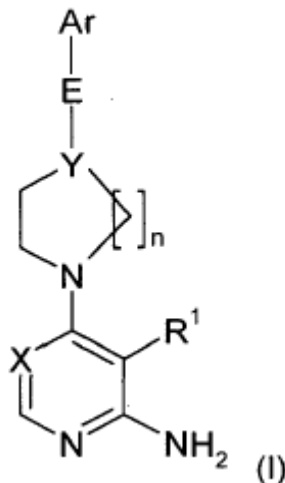
<400> 1

Ala	Lys	Arg	Arg	Arg	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala
1				5					10	

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o sal, solvato, o solvato de sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, en la que:

5 X es N o CH;

Y es N o CR²;

E es un enlazante de alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C, que puede estar no sustituido o mono- o disustituido con Hal, OH, CN o NH₂, en el que un grupo CH₃ puede estar sustituido por Cyc¹, Cyc², CONH₂, CF₃, y en el que uno, dos o tres grupos CH₂ pueden estar sustituido por -O- o -NH-, y en el que un grupo CH puede estar sustituido por -N-;

o si Y es CNH₂, E también puede ser -CH(R³)-NH-CO- o -CO-NH-CH(R³)-;

R¹ es CN, CONH₂, Hal, LA, O(LA), Ar, Cyc¹ o Cyc²;

R² es H, NH₂, Hal o CN;

R³ es H o LA,

15 Hal es F, Cl, Br o I;

LA es una cadena hidrocarburo lineal saturada o parcialmente insaturada, no ramificada o ramificada que tiene 1, 2, 3 4, 5 o 6 átomos de C, en la que 1, 2 o 3 H átomos puede estar sustituido por Hal u OH;

Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de esqueleto, que pueden estar no sustituidos o, independientemente uno del otro, mono- o disustituidos por Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, CHO y CO(LA), y/o monosustituidos por Cyc² o OCyc²;

Cyc¹ es un homo- o heterociclo alifático monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos, seleccionados entre O, S y N, que puede estar mono- o disustituido por Hal, LA, NH₂, NH(LA), N(LA)₂, HO(LA)-;

25 Cyc² es un homo- o heterociclo alifático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, seleccionados entre O, S y N, que puede estar mono- o disustituido por Hal o LA; y

n es 1 o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula (I), según la reivindicación 1, pero en los que

30 en la subfórmula 1

- X es N,
o en la subfórmula 2
- Y es N o CH,
o en la subfórmula 3
- 5 R¹ es Hal, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,
o en la subfórmula 4
- Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),
o en la subfórmula 5
- 10 E es un enlazante de metilo que está sustituido por aminometilo, en el que el grupo amino del aminometilo es no sustituido, o mono- o disustituido por LA, o E es un enlazante de metilo que está sustituido por (azetidin-1-il)metilo,
o en la subfórmula 7
- X es N,
Y es N o CH,
R¹ es Hal, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,
15 o en la subfórmula 8
- X es N,
Y es N o CH,
Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),
o en la subfórmula 9
- 20 X es N,
Y es N o CH,
E es un enlazante de metilo que está sustituido por aminometilo, en la que el grupo amino del aminometilo está no sustituido, o mono- o disustituido por LA, o E es un enlazante de metilo que está sustituido por (azetidin-1-il)metilo,
o en la subfórmula 10
- 25 X es N,
Y es CNH₂,
E es -CH(R³)-NH-CO- o -CO-NH-CH(R³)-,
R¹ es Hal, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,
R³ es H o LA,
30 o en la subfórmula 11
- X es N,
Y es CNH₂,
E es -CH(R³)-NH-CO- o -CO-NH-CH(R³)-,
R¹ es Hal, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,

R³ es H o LA,

Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),

o en la subfórmula 12

X es N,

5 Y es CNH₂,

E es -CH(R³)-NH-CO- o -CO-NH-CH(R³)-,

R³ es H o LA,

Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),

o en la subfórmula 13

10 X es N,

Y es N o CH,

E es un enlazante de metilo que está sustituido por aminometilo, en el que el grupo amino del aminometilo está no sustituido, o mono- o disustituido por LA, o E es un enlazante de metilo que está sustituido por (azetidin-1-il)metilo,

Ar es fenilo o piridilo, que está no sustituido o mono- o disustituido por Hal, LA o O(LA),

15 R¹ es Hal, LA, O(LA), Cyc¹ o Cyc²,

o sal, solvato, o solvato de sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

6-{4-[(S)-2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina;

6-{4-[2-Amino-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina;

20 6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina;

6-{4-[(R)-2-Amino-1-(6-cloro-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina;

6-{4-[(S)-2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperidin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina;

{4-[6-Amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-acetonitrilo;

6-{4-[3-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-propil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina;

25 (S)-6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(1 H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina;

6-{4-[2-Amino-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina;

6-(4-(2-(azetidin-1-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina;

6-(4-(2-(dimetilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina;

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-il)-5-(1 H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina;

30 N-{3-Amino-1-[6-amino-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-3-ilmetil}-2,4-difluoro-benzamida;

6-{4-[2-Amino-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-piperazin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina;

6-{4-[(S)-2-Amino-1-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina;

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)-fenil)etil)piperazin-1-il)-5-vinilpirimidin-4-amina;

6-(4-(2-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piperazin-1-il)-5-etoxipirimidin-4-amina;

[(S)-1-(4-cloro-fenil)-propil]-amida del ácido 4-amino-1-[6-amino-5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico;

6-{4-[2-Amino-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-5-cloro-pirimidin-4-ilamina

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
- 10 6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer.
- 15 7. El compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer según la reivindicación 6, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, de páncreas, de mama, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, de ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma, neoplasias hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma y sarcoma de Kaposi.
8. Juego (kit) que consiste en paquetes separados de
- 20 a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo adicional del medicamento.