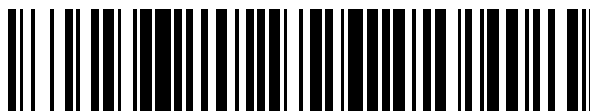


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 165**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/029661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14145025**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14764032 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017** **EP 2968286**

54 Título: **2-aminopirimidin-6-onas y análogos que presentan actividades anti-cáncer y antiproliferativa**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361792812 P

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

24.01.2018

73 Titular/es:

DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
643 Massachusetts, Suite 200
Lawrence, Kansas 66044, US

72 Inventor/es:

KAUFMAN, MICHAEL D.;
FLYNN, DANIEL L.;
AHN, YU MI;
VOGETI, LAKSHMINARAYANA y
CALDWELL, TIMOTHY MALCOLM

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 651 165 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

2-aminopirimidin-6-onas y análogos que presentan actividades anti-cáncer y antiproliferativa

5 Prioridad

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 61/792.812, presentada el 15 de marzo de 2013.

10 Descripción del Archivo de texto remitido electrónicamente

Los contenidos del archivo de texto remitido electrónicamente con el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad: Una copia en formato leíble por computadora del listado de secuencias (nombre del archivo: DECP_062_01US_SeqList_ST25.txt, registrado en fecha: 15 de marzo de 2014, tamaño del archivo: 18 kilobytes).

Campo de la invención

Se desvelan compuestos que son útiles en el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunitarias y trastornos metabólicos de los huesos mediante la inhibición del c-FMS (CSF-1R), c-KIT, y/o PDGFR cinasas. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de otras enfermedades de mamíferos mediadas por c-FMS, c-KIT, o PDGFR cinasas.

Antecedentes

Las enfermedades autoinmunitarias, incluyendo la artritis autoinmunitaria, representan enfermedades humanas significativas de alta morbilidad y prevalencia. La artritis reumatoide afecta ~ 0,6 % de la población mundial (Firestein, G.S., Nature (2003) 423: 356). Aunque la respuesta inmunitaria adaptativa, que implica la generación de auto-anticuerpos que reaccionan con el antígeno tisular, está implicada en la etiología y propagación inicial de estas enfermedades (Edwards, J.C. et al, New England Journal of Medicine (2004) 350: 2572; Genovese, M.C. et al, New England Journal of Medicine (2005) 353: 1114), las manifestaciones crónicas del daño tisular y articular están mediadas en gran parte por eventos celulares mediados por la respuesta inmunitaria innata (Firestein, G.S., Nature (2003) 423: 356; Paniagua, R.T. et al, Arthritis Research & Therapy (2010) 12: R32). Los tipos celulares que contribuyen a la respuesta inmunitaria innata que median el daño tisular crónico incluyen los sinoviocitos tipo fibroblastos, macrófagos, mastocitos, y osteoclastos.

Las cinasas representan una familia de proteínas que tienen papeles críticos en la función celular de mamíferos, incluyendo la proliferación celular, supervivencia, motilidad, respuesta a factores de crecimiento, y secreción de citocinas y otras sustancias pro-inflamatorias, pro-angiogénicas, e inmunomoduladoras. Por lo tanto, el conocimiento de las cinasas que median en estos eventos en sinoviocitos tipo fibroblastos, macrófagos, mastocitos, y osteoclastos representan una estrategia racional para nuevas terapias para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.

El Imatinib es un inhibidor de cinasas comercializado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica cancerosa (CML, Druker, B.J. et al, New England Journal of Medicine (2001) 344: 1031) y para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal (GIST, Demetri, G.D., et al, New England Journal of Medicine (2002) 347: 472). El imatinib también ha demostrado ser beneficioso en pacientes de cáncer que co-presentan enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide (Ihara, M.K. et al, Clinical Rheumatology (2003) 22: 362; Eklund, K.K. y Joensuu, H., Ann Medicine (2003) 35: 362; Ames, P.R. et al, Journal of Rheumatology (2008) 35: 1682). Las cinasas inhibidas por el imatinib que confieren su eficacia en el tratamiento de la CML y GIST son la BCR-ABL cinasa y la cinasa c-KIT, respectivamente. Además de estas dos cinasas, otras cinasas inhibidas por el imatinib incluyen c-FMS, PDGFR-alfa, y PDGFR-beta (Dewer, A.L. et al, Blood (2005) 105: 3127; Fabian, M.A. et al, Nature Biotechnology (2005) 23: 329).

Las divulgaciones de investigaciones recientes han identificado que la c-FMS cinasa está asociada con la activación de macrófagos sinoviales, la PDGFR cinasa está asociada con la activación de sinoviocitos tipo fibroblastos, y la c-KIT cinasa está asociada con la activación de mastocitos (Paniagua, R.T., et al., Journal of Clinical Investigation (2006) 116: 2633). La c-FMS cinasa también se ha asociado con la proliferación y diferenciación de monocitos en macrófagos y osteoclastos, que se reclutan para mediar en el daño articular de la artritis reumatoide (Paniagua, R.T. et al, Arthritis Research & Therapy (2010) 12: R32; Yao, Z. et al, Journal of Biological Chemistry (2006) 281: 11846; Patel, S. y Player, M.R. Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9: 599; Pixley, F.J. et al, Trends in Cell Biology (2004) 14: 628).

En años recientes, la importancia del microambiente en la motilidad del cáncer, invasión y metástasis se ha llegado a definir más claramente. Específicamente, se ha estudiado el papel de los macrófagos asociados al tumor (TAM) en la progresión del tumor. Estos macrófagos huéspedes (del estroma) se reclutan de los sitios del tumor a nichos pre-metastásicos para modificar el ambiente del tumor y hacer un ambiente más conductivo para la motilidad tumoral, la

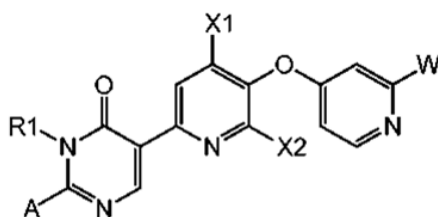
invasión y la metástasis. Se sabe que estos TAM expresan el receptor tirosina cinasa de c-FMS (también conocido como un CSF-1R) en sus superficies y se basan en la señalización mediante esta cinasa para unirse a los ligandos activadores de CSF-1 (también conocido como el factor estimulante de colonias de macrófagos, o MCSF) y la interleucina 34 (IL-34). La activación de este eje de señalización c-FMS/MCSF (CSF1-R/CSF-1) estimula la proliferación, diferenciación en macrófagos asociados al tumor, y la promoción de la supervivencia celular de macrófagos. Estimulando el componente TAM del microambiente tumoral, la activación de c-FMS cinasa se asocia con la migración celular tumoral, la invasión, y la metástasis (J. Condeelis y J.W. Pollard, *Cell* (2006) 124: 263; S. Patel y M.R. Player, *Current Topics en Medicinal Chemistry* (2009) 9: 599). La eliminación de CSF-1, el ligando de c-FMS cinasa, en ratones reducía la progresión tumoral y reducía significativamente la metástasis en un modelo murino de cáncer de mama; mientras que la sobre-expresión de CSF-1 aceleraba la metástasis en este modelo (E.Y. Lin et al, *Journal of Experimental Medicine* (2001) 193: 727). Además, se ha descrito una interacción entre las células tumorales y los macrófagos, en la que la secreción por los macrófagos del factor de crecimiento tumoral EGF y la secreción por las células tumorales de CSF-1 establecían un bucle paracrino que promueve la migración e invasión tumoral. El bucle paracrino se bloqueaba por la administración de un anticuerpo r contra la c-FMS cinasa (J. Wyckoff et al, *Cancer Research* (2004) 64: 7022). Los datos clínicos correlativos también han demostrado que la sobre-expresión de CSF-1 en tumores es una predicción de un mal pronóstico (R.D. Leek y A.L. Harris, *Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia* (2002) 7: 177; E.Y. Lin et al, *Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia* (2002) 7: 147). La activación de la c-FMS también es necesaria para la diferenciación y activación de osteoclastos. Su implicación en la metástasis ósea mediada en distintos cánceres, incluyendo los cánceres de mama y próstata, ya se había informado (S. Patel y M.R. Player, *Current Topics en Medicinal Chemistry* (2009) 9: 599). Se han comunicado altas concentraciones de CSF-1 en el plasma en el cáncer de próstata metastático a los huesos, que implica la activación de la c-FMS cinasa de osteoclastos en las metástasis del cáncer de próstata al hueso (H. Ide, et al, *Human Cell* (2008) 21: 1). Se ha informado de que los inhibidores de c-FMS reducen las lesiones radiográficas del hueso cuando se evaluó en modelos de enfermedad ósea metastática (C.L. Manthey, et al, *Molecular Cancer Therapy* (2009) 8: 3151; H. Ohno et al, *Mol. Cancer Therapy* (2006) 5: 2634). La activación mediada por MCSF de macrófagos tanto LYVE-1+ y LYVE1- también media en la angiogénesis y linfangiogénesis patológica en modelos murinos de cáncer, y el bloqueo de la señalización de c-FMS daba como resultado la supresión de angiogénesis/linfangiogénesis tumoral (Y. Kubota et al., *Journal of Experimental Medicine* (2009) 206: 1089). La administración de un inhibidor de CSF-1R bloqueaba el reclutamiento de TAM derivados de médula ósea y también de células supresoras derivadas de monocitos mieloides derivados de médula ósea (MDSC) hacia los sitios tumorales; este bloqueo da lugar a una disminución significativa de la angiogénesis tumoral y cuando se combina con una terapia anti-VEGFR-2 suprime sinérgicamente el crecimiento tumoral (S.J. Priceman, et al. *Blood* (2010) 115: 1461). Se demostró que la radiación de tumores de glioblastoma en ratones produce una disminución temporal del tamaño tumoral solo para continuar con un rebote de la vasculogénesis tumoral mediada por el reclutamiento de monocitos derivados de médula ósea que expresan CD11b y antígenos de superficie F4/80 (M. Kioi et al, *Journal of Clinical Investigation* (2010) 120: 694). Los monocitos CD11b+ y F4/80+ también se conocen por expresar receptores c-FMS funcionales. Por lo tanto, el bloqueo de los monocitos derivados de médula ósea c-FMS+ que infiltran el tumor con el uso de inhibidores de la c-FMS cinasa ofrece el potencial para evitar la vasculogénesis tumoral de rebote y la progresión del tumor de glioblastoma. El bloqueo de CSF-1R también ha demostrado mecanismos de inmunotolerancia inversa en un modelo de cáncer de mama murino inmunocompetente y promueve la aparición de programas inmunitarios anti-tumorales regulando positivamente la supresión del tumor media por células T CD8+. La restauración de un programa inmunitario antitumoral se ligaba mecánicamente al bloqueo de la inmunotolerancia del inhibidor de c-FMS de Ligando-1 de muerte programada mediado por TAM (PDL-1) (D. G. DeNardo, et al. *Cancer Discovery* (2011) 1: OF52).

Por lo tanto, los inhibidores de molécula pequeña de la c-FMS cinasa, c-KIT cinasa, o PDGFR cinasas proporciona una estrategia racional para nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, y para bloquear particularmente la destrucción tisular crónica mediada por el sistema inmunitario innato. La inhibición de la c-FMS cinasa también proporciona una estrategia racional para nuevas terapias para el tratamiento de cánceres, especialmente para el tratamiento de la invasión del cáncer, angiogénesis o vasculogénesis del cáncer, metástasis del cáncer, inmunotolerancia del cáncer, y para el tratamiento de cánceres que tienden a la metástasis ósea.

Existe una necesidad para proporcionar inhibidores de cinasas que inhiban selectivamente las cinasas causantes de la destrucción tisular crónica en una enfermedad autoinmunitaria (c-FMS, c-KIT, PDGFR), sin inhibir otras cinasas dirigidas por los agentes terapéuticos comercializados para el cáncer (ABL, BCR-ABL, KDR, SRC, LCK, LYN, FGFR y otras cinasas). La presente invención desvela nuevos inhibidores que inhiben las cinasas c-FMS, c-KIT, y/o PDGFR para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que también presentan una inhibición selectiva pero no potente de otras cinasas que incluyen ABL, BCR-ABL, KDR, SRC, LCK, LYN, FGFR, MET y otras cinasas. Los inhibidores de la presente invención también son útiles en el tratamiento de otras enfermedades de mamíferos, incluyendo enfermedades humanas, mediadas por c-FMS, c-KIT, o PDGFR cinasas. Dichas enfermedades incluyen, sin limitación, cánceres, enfermedades autoinmunitarias, y enfermedades de resorción ósea.

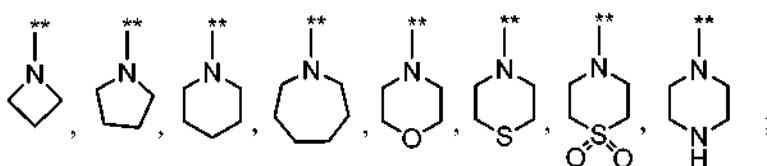
Sumario de la invención

En un aspecto, se describen compuestos de Fórmula I:

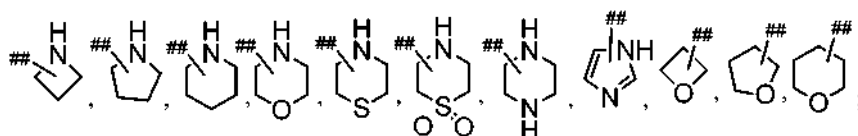
**Fórmula I**

y sales, enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que

- 5 A se toma de entre el grupo que consiste en $-N(R_2)R_3$ y G;
G se selecciona de entre el grupo que consiste en



- 10 y en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
cada resto G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos, o tres restos R_4 ;
W es C5-C6 heteroarilo, fenilo, $-NHC(O)R_6$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)N(R_8)R_9$ o $-C(O)N(R_8)R_9$, y en el que cada
C5-C6 heteroarilo o fenilo se sustituye opcionalmente por uno, dos, o tres restos R_5 ;
X1 y X2 son individualmente e independientemente hidrógeno o un C1-C6 alquilo;
15 R1 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o completamente
deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado;
R2 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o
completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, fluoro un C1-C6 alquilo en el que el
alquilo está total o parcialmente fluorada, $-(CH_2)_m-OR_8$, o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que
20 cada alquilo está sustituido opcionalmente con C1-C4 alquilo;
R3 R2 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o
completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, fluoro un C1-C6 alquilo en el que el
alquilo está total o parcialmente fluorada, $-(CH_2)_m-OR_8$, o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros;
cada R_4 es individual e independientemente hidrógeno, halógeno, C1-C6 alquilo, fluoro un C1-C6 alquilo en el
25 que la cadena alquilo está parcial o completamente fluorada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-R_7$, o ciano, en el que cada alquilo está sustituido opcionalmente con
un alquilo un C1-C4 alquilo;
cada R_5 es individual e independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la
cadena alquilo está parcial o completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, $-(CH_2)_m-$
30 OR_8 , $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-R_7$, o ciano, en el que cada alquilo está sustituido opcionalmente con un
alquilo un C1-C4 alquilo;
cada R_6 es individual e independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8
cicloalquilo, $-(CH_2)_m-CON$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-R_7$, en el que cada alquilo está sustituido
opcionalmente con un alquilo un C1-C4 alquilo;
35 cada R_7 se selecciona independiente e individualmente de entre el grupo que consiste en



- 40 y en el que el símbolo (##) es el punto de enganche de los restos respectivos W, R_5 o R_6 que contienen un resto
 R_7 ;
cada R_7 está sustituido opcionalmente con $-(R_{10})_p$;
cada R_8 y R_9 es individual e independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alquilo en el que la
cadena de alquilo está parcial o completamente fluorada, o un C3-C8 alquilo ramificado;
cada R_{10} es individual e independientemente C1-C6 alquilo, $-(CH_2)_m-CON$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, o $-(CH_2)_m-C(O)-$
45 R_6 , en el que cada alquilo o alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos C1-C6 alquilo;
en el que cada alquilo está opcionalmente sustituido con C1-C4 alquilo
cada m es individual o independiente 0, 1, 2, o 3; y
cada p es 0, 1, 2, o 3.

En una realización de Fórmula I, A es $-N(R_2)R_3$.

En una realización de Fórmula I, A es G.

5 En una realización de Fórmula I, W es C5-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres R5.

En una realización de Fórmula I, W es $-NHC(O)R_6$, $-NHC(O)R_7$, o $-NHC(O)N(R_8)R_9$.

En una realización de Fórmula I, W es $-NHC(O)R_6$.

10 En una realización de Fórmula I, W es $-NHC(O)R_7$.

En una realización de Fórmula I, W es $-NHC(O)N(R_8)R_9$.

15 En una realización de Fórmula I, W es $-C(O)N(R_8)R_9$.

En una realización de Fórmula I, W es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres R5.

En una realización de Fórmula I, X1 y X2 son individual e independientemente hidrógeno o un C1-C6 alquilo.

20 En una realización de Fórmula I, X1 y X2 son hidrógeno.

En una realización de Fórmula I, uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es C1-C6 alquilo.

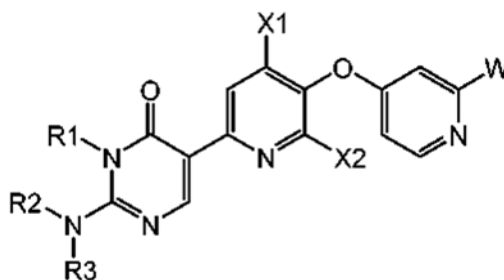
25 En una realización de Fórmula I, R1 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado.

En una realización de Fórmula I, R1 es hidrógeno.

30 En una realización de Fórmula I, R1 es C1-C6 alquilo.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia en el que: W se C5-C6 heteroarilo, fenilo, $-NHC(O)R_6$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)N(R_8)R_9$ o $-C(O)N(R_8)R_9$, y en el que cada C5-C6 heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres restos R5; o una sal, enantiómero, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

35



Fórmula Ia

En una realización de Fórmula Ia, W es C5-C6 heteroarilo sustituido opcionalmente por uno, dos, o tres R5.

40 En una realización de Fórmula Ia, W es pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, o piridinil y en el que cada W se sustituye por uno, dos, o tres R5.

En una realización de Fórmula Ia, W es pirazolilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres R5.

45 En una realización de Fórmula Ia, W es imidazolilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres R5.

En una realización de Fórmula Ia, W es isoxazolilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5.

50 En una realización de Fórmula Ia, W es oxazolilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5.

En una realización de Fórmula Ia, W es tiazolilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5.

En una realización de Fórmula Ia, W es triazolilo opcionalmente sustituido por uno o dos R5.

En una realización de Fórmula Ia, W es piridinil opcionalmente sustituido por uno, dos R5.

En una realización de Fórmula Ia, W es -NHC(O)R_6 , -NHC(O)R_7 , o $\text{-NHC(O)N(R}_8\text{)R}_9$.

5 En una realización de Fórmula Ia, W es -NHC(O)R_6 .

En una realización de Fórmula Ia, W es -NHC(O)R_7 .

En una realización de Fórmula Ia, W es $\text{-NHC(O)N(R}_8\text{)R}_9$.

10 En una realización de Fórmula Ia, W es $\text{-C(O)N(R}_8\text{)R}_9$.

En una realización de Fórmula Ia, W es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres R5.

15 En una realización de Fórmula Ia, X1 y X2 son individual e independientemente hidrógeno o un C1-C6 alquilo.

En una realización de Fórmula Ia, X1 y X2 son hidrógeno.

En una realización de Fórmula Ia, uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es C1-C6 alquilo.

20 En una realización de Fórmula Ia, R1 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado.

En una realización de Fórmula Ia, R1 es hidrógeno.

25 En una realización de Fórmula Ia, R1 es C1-C6 alquilo.

En una realización de Fórmula Ia, R2 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, fluoro-C1-C6 alquilo en el que el alquilo está completa o parcialmente fluorada, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-OR}_8$ o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que cada alquileo está opcionalmente sustituido con C1-C4 alquilo.

30 En una realización de Fórmula Ia, R2 es C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-OR}_8$ o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que cada alquileo está opcionalmente sustituido con un C1-C4 alquilo.

En una realización de Fórmula Ia, R2 es C1-C6 alquilo.

En una realización de Fórmula Ia, R2 es C3-C8 alquilo ramificado.

40 En una realización de Fórmula Ia, R2 es C3-C8 cicloalquilo.

En una realización de Fórmula Ia, R2 es $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-OR}_8$, en el que cada alquileo está opcionalmente sustituido con C1-C4 alquilo.

45 En una realización de Fórmula Ia, R2 es un anillo heterocíclico de 3-8 miembros.

En una realización de Fórmula Ia, R3 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio- C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, fluoro- C1-C6 alquilo en el que el alquilo está completa o parcialmente fluorada o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros.

50 En una realización de Fórmula Ia, R3 es hidrógeno.

En una realización de Fórmula Ia, R3 es C1-C6 alquilo.

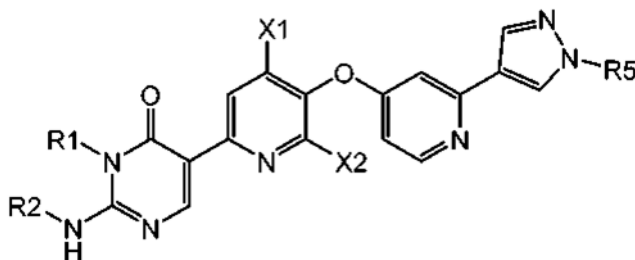
55 En una realización de Fórmula Ia, R1 es hidrógeno, R2 es C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado o un C3-C8 cicloalquilo y R3 es hidrógeno.

60 En una realización de Fórmula Ia, R1 es C1-C6 alquilo, R2 es C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado o un C3-C8 cicloalquilo y R3 es hidrógeno.

En una realización de Fórmula Ia, R1 es metilo, R2 es C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado o un C3-C8 cicloalquilo, R3 es hidrógeno.

65 En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ib en el que X1 y X2 son individual e independientemente hidrógeno o un C1-C6 alquilo; o una sal, enantiómero, estereoisómero, o tautómero

farmacéuticamente aceptable del mismo.

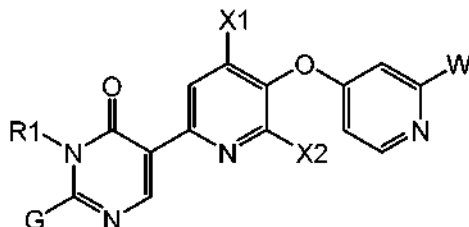


Fórmula Ib

- 5 En una realización de Fórmula Ib, X1 y X2 son hidrógeno.
- En una realización de Fórmula Ib, uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es C1-C6 alquilo.
- 10 En una realización de Fórmula Ib, R1 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado.
- En una realización de Fórmula Ib, R1 es hidrógeno.
- 15 En una realización de Fórmula Ib, R1 es C1-C6 alquilo.
- En una realización de Fórmula Ib, R2 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o totalmente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, fluoro- C1-C6 alquilo en el que el alquilo está completa o parcialmente fluorado, $-(CH_2)_m-OR_8$, o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que cada alquileo está sustituido opcionalmente con un C1-C4 alquilo.
- 20 En una realización de Fórmula Ib, R2 es C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, $-(CH_2)_m-OR_8$, o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que cada alquileo está sustituido opcionalmente con C1-C4 alquilo.
- En una realización de Fórmula Ib, R2 es C1-C6 alquilo.
- 25 En una realización de Fórmula Ib, R2 es un C3-C8 alquilo ramificado.
- En una realización de Fórmula Ib, R2 es C3-C8 cicloalquilo.
- 30 En una realización de Fórmula Ib, R2 es $-(CH_2)_m-OR_8$, en el que cada alquileo está sustituido opcionalmente con C1-C4 alquilo.
- En una realización de Fórmula Ib, R2 es un anillo heterocíclico de 3-8 miembros.
- 35 En una realización de Fórmula Ib, R1 es hidrógeno, y R2 es C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado o un C3-C8 cicloalquilo.
- En una realización de Fórmula Ib, R1 es C1-C6 alquilo, y R2 es C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado o un C3-C8 cicloalquilo.
- 40 En una realización de Fórmula Ib, R1 es metilo, y R2 es C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado o un C3-C8 cicloalquilo.
- En una realización de Fórmula Ib, R5 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, halógeno, ciano, fluoro- C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o completamente fluorada, $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, o $-(CH_2)_m-R_7$, en el que cada alquileo está sustituido opcionalmente con C1-C4 alquilo.
- 45 En una realización de Fórmula Ib, R5 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, o deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado.
- 50 En una realización de Fórmula Ib, R5 es C1-C6 alquilo, o deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada.
- 55 En una realización de Fórmula Ib, R5 es C1-C6 alquilo.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ic que la que W es C5-C6 heteroarilo, fenilo, -NHC(O)R6, -NHC(O)R7, -NHC(O)N(R8)R9 o -C(O)N(R8)R9, y en el que cada C5-C6 heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres restos R5; o una sal, enantiómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

5



Fórmula Ic

En una realización de Fórmula Ic, W es C5-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos, o tres R5.

- 10 En una realización de Fórmula Ic, W es pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, o piridinilo y en el que cada W está sustituido opcionalmente por uno, dos o tres R5.

En una realización de Fórmula Ic, W es pirazolilo sustituido opcionalmente por uno, dos o tres R5.

- 15 En una realización de Fórmula Ic, W es imidazolilo sustituido opcionalmente por uno, dos o tres R5.

En una realización de Fórmula Ic, W es isoxazolilo sustituido opcionalmente por uno o dos R5.

- 20 En una realización de Fórmula Ic, W es oxazolilo sustituido opcionalmente por uno o dos R5.

En una realización de Fórmula Ic, W es tiazolilo sustituido opcionalmente por uno o dos R5.

En una realización de Fórmula Ic, W es triazolilo sustituido opcionalmente por uno o dos R5.

- 25 En una realización de Fórmula Ic, W es piridinilo sustituido opcionalmente por uno, dos o tres R5.

En una realización de Fórmula Ic, W es -NHC(O)R6, -NHC(O)R7, o -NHC(O)N(R8)R9.

En una realización de Fórmula Ic, W es -NHC(O)R6.

30

En una realización de Fórmula Ic, W es -NHC(O)R7.

En una realización de Fórmula Ic, W es -NHC(O)N(R8)R9.

- 35 En una realización de Fórmula Ic, W es -C(O)N(R8)R9.

En una realización de Fórmula Ic, W es fenilo sustituido opcionalmente por uno, dos o tres R5.

- 40 En una realización de Fórmula Ic, X1 y X2 son individual e independientemente hidrógeno o un C1-C6 alquilo.

En una realización de Fórmula Ib, X1 y X2 son hidrógeno.

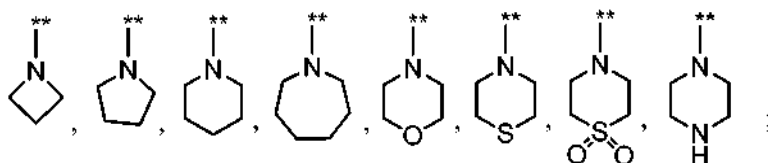
En una realización de Fórmula Ic, uno de X1 y X2 es hidrógeno y el otro es C1-C6 alquilo.

- 45 En una realización de Fórmula Ic, R1 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado.

En una realización de Fórmula Ic, R1 es hidrógeno.

- 50 En una realización de Fórmula Ic, R1 es C1-C6 alquilo.

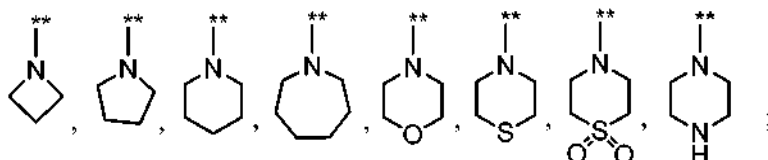
En una realización de Fórmula Ib, G se selecciona de entre el grupo que consiste en



en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
y en el que cada resto de G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos o tres restos de R4.

5

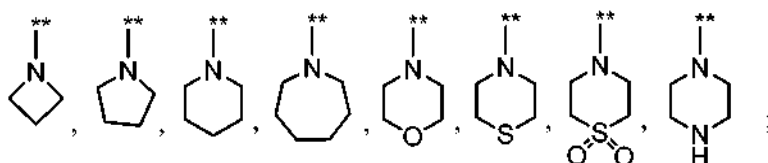
En una realización de Fórmula Ic, R1 es hidrógeno y G se selecciona de entre el grupo que consiste en



10

en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
y en el que cada resto de G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos o tres restos de R4.

En una realización de Fórmula Ic, R1 es C1-C6 alquilo y G se selecciona de entre el grupo que consiste en

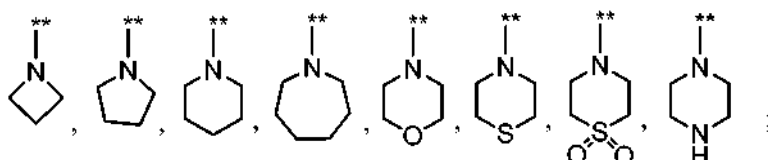


15

en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
y en el que cada resto de G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos o tres restos de R4.

20

En una realización de Fórmula Ic, R1 es metilo y G se selecciona de entre el grupo que consiste en

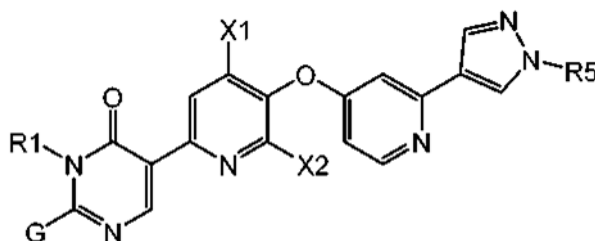


25

en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
y en el que cada resto de G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos o tres restos de R4.

En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Id en el que: X1 y X2 son individual e independientemente un hidrógeno o un C1-C6 alquilo; o una sal, enantiómero, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30



Fórmula Id

En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: X1 y X2 son hidrógeno.

35

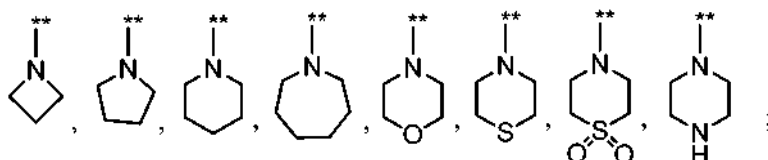
En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: uno de X1 y X2 es hidrógeno el otro es un C1-C6 alquilo.

En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R1 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado.

5 En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R1 es hidrógeno.

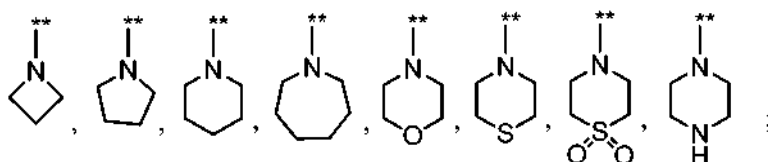
En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R1 es C1-C6 alquilo.

10 En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: G se selecciona de entre el grupo que consiste en



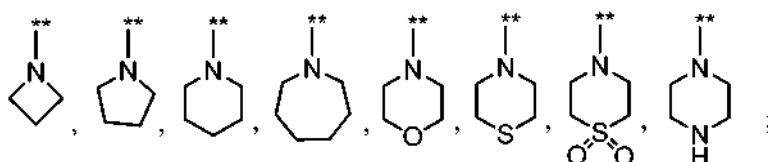
15 en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
y en el que cada restos de G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos, o tres restos R4

En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R1 es hidrógeno y G se selecciona de entre el grupo que consiste en



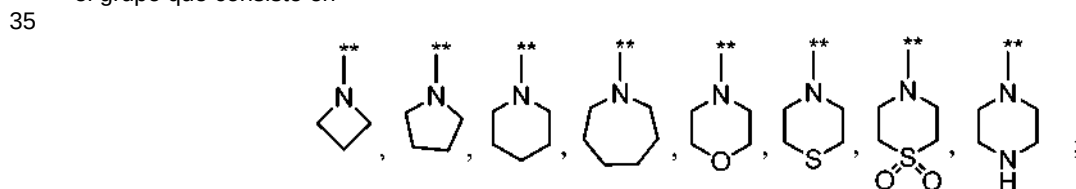
20 en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
y en el que cada restos de G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos, o tres restos R4

25 En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R1 es C1-C6 alquilo y G se selecciona de entre el grupo que consiste en



30 en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
y en el que cada restos de G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos, o tres restos R4

En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R1 es metilo y G se selecciona de entre el grupo que consiste en



35 en el que el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;
y en el que cada restos de G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos, o tres restos R4

40 En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R5 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, o deuterio- C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado, halógeno, ciano, fluoro- C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o completamente fluorada, $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, o $-(CH_2)_m-R_7$, en el que cada alquilo está sustituido opcionalmente con un C1-C4 alquilo.

45

En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R5 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, o deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado.

- 5 En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R5 es C1-C6 alquilo, o deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena alquilo está parcial o completamente deuterada.

En una realización, el compuesto de Fórmula Id es un compuesto en el que: R5 es C1-C6 alquilo.

- 10 En algunas realizaciones, la invención comprende un compuesto que se selecciona de entre el grupo que consiste en 2-(etil-amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(dimetilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(2-metoxietil)amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 4-((6-(2-(isopropilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)piridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-mor-pholinopirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopentilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, N-(4-((6-(2-(isopropilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida, 5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-2-(isopropilamino)pirimidin-4(3H)-ona, (R)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, (R)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, (S)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-((2-metoxietil)amino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(tert-butilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(neopentilamino)pirimidin-4(3H)-ona, y 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona.

- 40 En ciertas realizaciones, la invención desvela un método de tratamiento de una enfermedad de mamíferos al menos mediada parcialmente por la actividad de cinasa de las cinasas c-FMS, PDGFR- β , o c-KIT, en el que la cinasa es una forma de tipo silvestre, una forma oncogénica mutante, una proteína de fusión aberrante o un polimorfo de la misma, comprendiendo el método la administración de un mamífero que necesite el mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

- 45 En otras realizaciones, la presente invención comprende una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 50 En ciertas realizaciones, la composición comprende un aditivo que se selecciona de entre adyuvantes, excipientes, diluyentes, o estabilizantes.

- En algunas realizaciones, la invención desvela un método de tratamiento de un cáncer, tumores del estroma gastrointestinal, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer ováricos, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cánceres pulmonares, cánceres de mama, cánceres renales, cánceres hepáticos, osteosarcomas, mielomas múltiples, carcinomas de cuello de útero, metástasis de sitios tumorales primarios, cánceres que son metastásicos a los huesos, carcinoma tiroideo papilar, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cánceres de colon, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, mastocitosis, o leucemia de mastocitos, comprendiendo el método la administración a un paciente que necesita el mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

- 60 En algunas realizaciones, la invención desvela un método de tratamiento de glioblastomas, cánceres de mama, cánceres pancreáticos, metástasis de sitios tumorales primarios, o cánceres que son metastásicos a los huesos, comprendiendo el método la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad de un compuesto de fórmula I.

En ciertas realizaciones de los métodos presentes, el compuesto se administra por vía oral, parenteral, por inhalación, o subcutánea.

5 En algunas realizaciones, la invención desvela el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento del cáncer, tumores del estroma gastrointestinales, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cánceres pulmonares, cánceres de mama, cánceres renales, cánceres hepáticos, osteosarcomas, mielomas múltiples, carcinomas de cuello uterino, metástasis de sitios tumorales primarios, cánceres que son metastásicos a los huesos, carcinoma tiroideo papilar, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cánceres de colon, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, mastocitosis, o leucemia de mastocitos, comprendiendo el método la administración a un paciente que necesita el mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

15 En algunas realizaciones, la invención desvela el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de glioblastomas, cánceres de mama, cánceres pancreáticos, metástasis de sitios tumorales primarios, o cánceres que son metastásicos a los huesos, comprendiendo el método la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad de un compuesto de fórmula I.

20 En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, tumores del estroma gastrointestinales, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cánceres pulmonares, cánceres de mama, cánceres renales, cánceres hepáticos, osteosarcomas, mielomas múltiples, carcinomas de cuello uterino, metástasis de sitios tumorales primarios, cánceres que son metastásicos a los huesos, carcinoma tiroideo papilar, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cánceres de colon, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, mastocitosis, o leucemia de mastocitos.

30 En ciertas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glioblastomas, cánceres de mama, cánceres pancreáticos, metástasis de sitios tumorales primarios, o cánceres que son metastásicos a los huesos.

35 Los detalles de la invención se exponen en la descripción adjunta posterior. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen ahora métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares incluyen también el plural a menos de que el contexto dicte claramente otra cosa. A menos de que se defina otra cosa, todos los términos científicos y técnicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende en común por un experto habituado en la técnica a la que pertenece la presente invención.

45 A lo largo de la presente divulgación, se hace referencia a distintas patentes, solicitudes de patente y publicaciones. Esta divulgación prevalecerá en el caso de que haya cualquier inconsistencia entre las patentes, solicitudes de patente y publicaciones y la presente divulgación.

50 Por conveniencia, ciertos términos que se emplean en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones se recogen en el presente documento. A menos de que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente divulgación tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto habituado en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. La definición inicial de un grupo o término que se proporciona en la presente divulgación se aplica al grupo o término a lo largo de la presente divulgación individualmente o como parte de otro grupo, a menos de que se indique otra cosa.

55 Los compuestos de la presente divulgación incluyen todos y cada uno de los posibles estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los términos "compuesto", "compuestos", "compuesto de ensayo" o "compuestos de ensayo" como se utilizan en la presente divulgación se refieren a los compuestos de la presente divulgación y a todos y cada uno de los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

60 **Definiciones**

65 El término "alquilo" como se utiliza en el presente documento se refiere a una cadena de alquilo lineal, en la que la longitud de la cadena de alquilo se indica por un intervalo de números. En las realizaciones a modo de ejemplo, "alquilo" se refiere a una cadena de alquilo como se ha definido anteriormente que contiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 carbonos (es decir C1-C6 alquilo). Ejemplos de un grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo,

pentilo, y hexilo.

La expresión “alquilo ramificado” como se utiliza en el presente documento se refiere a una cadena de alquilo en la que existe un punto de ramificación en la cadena, y el número total de carbonos de la cadena se indica por un intervalo de números. En realizaciones a modo de ejemplo, “alquilo ramificado” se refiere a una cadena de alquilo como se ha definido anteriormente que contienen 3, 4, 5, 6, 7, u 8 carbonos (es decir C3-C8 alquilo ramificado). Ejemplos de un grupo alquilo ramificado incluyen, pero no se limitan a, iso-propilo, iso-butilo, butilo secundario, butilo terciario, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-hexilo, y 3-hexilo.

El término “alcoxi” como se utiliza en el presente documento se refiere a un –O-(alquilo), en el que “alquilo” se ha definido anteriormente.

La expresión “alcoxi ramificado” como se utiliza en el presente documento se refiere a un –O-(alquilo ramificado), en el que “alquilo ramificado” se ha definido anteriormente.

El término “alquilenio” como se utiliza en el presente documento se refiere a un resto alquilo interpuesto entre otros dos átomos. En realizaciones a modo de ejemplo, “alquilenio” se refiere a un resto alquilo como se ha definido anteriormente que contiene 1, 2 o 3 carbonos. Ejemplos de un grupo alquilenio incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, y –CH₂CH₂CH₂-. En realizaciones a modo de ejemplo, los grupos alquilenio están ramificados.

El término “alquinilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a una cadena de carbono que contiene un triple enlace carbono-carbono. En realizaciones a modo de ejemplo, “alquinilo” se refiere a una cadena de carbono como se ha descrito anteriormente que contiene 2 o 3 carbonos (es decir, C₂-C₃ alquinilo). Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etino y propino.

El término “arilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a un hidrocarburo cíclico, en el que el anillo se caracteriza por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los miembros del anillo, y en los que el número de átomos del anillo está indicado por un intervalo de números. En realizaciones a modo de ejemplo, “arilo” se refiere a un hidrocarburo cíclico como se ha descrito anteriormente que contiene 6, 7, 8, 9 o 10 átomos en el anillo (es decir C₆-C₁₀ arilo). Ejemplos de un grupo arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno, tetralina, indeno, e indano.

El término “cicloalquilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado, en el que el número de átomos del anillo se indica por un intervalo numérico. En realizaciones a modo de ejemplo, “cicloalquilo” se refiere a un anillo de carbono como se ha definido anteriormente que contiene 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos en el anillo (es decir C₃-C₈ cicloalquilo). Ejemplos de un grupo cicloalquilo incluye, pero no se limita a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

El término “halógeno” o “halo” como se utiliza en el presente documento se refiere a fluoro, bromo, y yodo.

El término “heterociclo” o “heterociclilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a un hidrocarburo cíclico, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un O, N, o S, en el que el número de átomos del anillo se indica por un intervalo de números. Los restos heterocíclicos como se definen en el presente documento tienen mangos de unión con N o un C mediante los cuales el anillo de heterociclilo se conecta con un resto adyacente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un átomo N del anillo del heterociclilo es el átomo de unión del resto heterocíclico. En realizaciones a modo de ejemplo, “heterociclilo” se refiere a un hidrocarburo monocíclico que contiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo (es decir, C₄-C₈ heterociclilo). Ejemplos de un grupo heterocíclico incluye, pero no se limita a, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, pirano, tiopirano, tiomorfolino, S-óxido de triomorfolino, S-dióxido de tiomorfolino, oxazolina, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dioxolano, ditiolano, piperazina, oxazina, ditiano, y dioxano.

El término “heteroarilo” como se utiliza en el presente documento se refiere a un hidrocarburo cíclico, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un O, N, o S, el anillo se caracteriza por electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartida entre los miembros del anillo, y en el que el número de átomos del anillo se indican por un intervalo de números. Los restos de heteroarilo como se definen en el presente documento tienen mangos mediante los cuales el anillo heteroarilo se conecta con un resto adyacente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un átomo N del anillo del heteroarilo es el átomo de unión del resto heteroarilo. En realizaciones II a modo de ejemplo, “heteroarilo” se refiere a un hidrocarburo cíclico como se ha descrito anteriormente que contiene 5 o 6 átomos en el anillo (es decir, C₅-C₆ heteroarilo). Ejemplos de un grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrol, furano, tieno, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, y triazina.

El término “sustituido” en conexión con un resto como se utiliza en el presente documento se refiere a un sustituyente adicional que se acopla al resto en cualquier localización aceptable del resto. A menos de que se indique otra cosa, los restos pueden unirse mediante un carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, o cualquier otro átomo aceptable.

- El término “sales” como se utiliza en el presente documento abarca las sales farmacéuticamente aceptables utilizadas comúnmente para formar sales alcalimetálicas de ácidos libres y para formar sales de adición de bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica a condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Se desvelan sales farmacéuticamente a modo de ejemplo en Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002, cuyos contenidos se incorporan por tanto por referencia en su totalidad. Ejemplos específicos no limitantes de ácidos inorgánicos son el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados incluyen, sin limitación, alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, y heterocíclicos que contienen ácidos carboxílico y ácidos sulfónicos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, 3-hidroxibutírico, galactárico o galacturónico. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que contienen ácidos libres que se desvelan en el presente documento incluyen, sin limitación, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales alcalimetálicas apropiadas (grupo Ia), sales alcalinotérreas metálicas (grupo IIa), y otros metales fisiológicamente aceptables. Dichas sales se pueden hacer con aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Las sales orgánicas a modo de ejemplo se pueden hacer con aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, por ejemplo, trometamina, dietilamina, tetra-N-metilamonio, N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína.
- Los términos “administrar”, “administrando” o “administración” como se utilizan en el presente documento se refiere a administrar directamente un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un sujeto.
- El término “vehículo” como se utiliza en el presente documento engloba vehículos, excipientes, y diluyentes, lo que significa un material, composición o vehículo, tal como un cargador líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulado que está implicado en el acarreo o transporte de un agente farmacéutico de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo.
- El término “trastorno” se utiliza en la presente divulgación para que signifique, y se utiliza de manera intercambiable con, los términos enfermedad, afección, o padecimiento, a menos de que se indique otra cosa.
- Las expresiones “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se utilizan de manera intercambiable en la presente divulgación y se refieren a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es capaz de reducir un síntoma de un trastorno en un sujeto. La cantidad actual que comprende la “cantidad eficaz” o la “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo de varias condiciones que incluyen, pero no se limitan a, el trastorno particular que se va a tratar, la gravedad del trastorno, el tamaño y salud del paciente, y la vía de administración. Un médico experto puede determinar fácilmente la cantidad apropiada utilizando métodos conocidos en la técnica médica.
- Los términos “aislado” y “purificado” como se utiliza en el presente documento se refieren a un componente separado de otros componentes de una mezcla de reacción o una fuente natural. En ciertas realizaciones, el aislado contiene al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 65 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 98 % del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto por peso del aislado.
- La frase “farmacéuticamente aceptable” como se utiliza en el presente documento se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, en el ámbito del sano juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurado con una relación riesgo/beneficio razonable.
- Como se utiliza en la presente divulgación, lo términos “paciente” o “sujeto” incluye, sin limitación, un ser humano o animal. Los animales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, mamíferos tales como ratón, rata, cobaya, perro, felinos, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino, o mono Rhesus.
- Los términos “tratamiento”, “tratar” y “tratando” significan que incluyen el amplio espectro de intervención para el cáncer que sufre el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar, ralentizar o invertir uno o más de los síntomas y para retrasar la progresión del cáncer incluso si el cáncer no se ha eliminado actualmente. El tratamiento puede ser la cura, mejoría, o al menos mejoría parcial del trastorno.

Las definiciones de estructural, química y estereoquímica se toman ampliamente de entre las recomendaciones de la IUPAC, y más específicamente del Glosario de Términos utilizando en Química Orgánica Física (Recomendaciones IUPAC 1994) como se resume por Müller, P. Pure Appl. Chem. 1994, 66, pp. 1077-1184 y Terminología Básica de Estereoquímica (Recomendaciones IUPAC 1996) como se resume por Moss, G.P. Pure Appl. Chem. 1996, 68, pp. 2193-2222.

Los atropisómeros se definen como una subclase de conformadores que se pueden aislar como especies químicas diferentes y que aparecen de la rotación restringida alrededor de un enlace único.

- 10 Los regioisómeros o isómeros estructurales se definen como isómeros que implican los mismos átomos en diferentes disposiciones.

Los enantiómeros se definen como un de un par de entidades moleculares que son imágenes especulares entre ellos y no se pueden superponer.

- 15 Los diastereómeros o diastereoisómeros se definen como estereoisómeros distintos de los enantiómeros. Los diastereómeros o diastereoisómeros son estereoisómeros no relacionados como imágenes especulares. Los diastereoisómeros se caracterizan por diferencias en las propiedades físicas, y por algunas diferencias en el comportamiento químico hacia los reactivos aquirales y quirales.

- 20 El término "tautómero" como se utiliza en el presente documento se refiere a compuestos producidos por el fenómeno en el que un protón de un átomo de una molécula se cambia a otro átomo. Véase March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 4ª Ed., John Wiley & Sons, pp. 69-74 (1992). El tautomerismo se define como el isomerismo de la forma general

- 25 $G-X-Y=Z \rightleftharpoons X=Y-Z-G$

- 30 donde los isómeros (llamados tautómeros) son fácilmente inter-convertibles; los átomos que conectan los grupos X, Y y Z son normalmente cualquiera de C, H, O, o S, y G es un grupo que se convierte en electrofuga o nucleofuga durante la isomerización. El caso más común, en el que la electrofuga es H^+ , también se conoce como "prototropía". Los tautómeros se definen como isómeros que aparecen por tautomerismo, independientemente de si los isómeros son aislables.

- 35 Los complejos ejemplificados de la presente invención se formulan preferentemente como una composición farmacéutica que utiliza un vehículo farmacéuticamente aceptable y se administra por varias vías. Preferentemente, dichas composiciones son para la administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995).

- 40 Los compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar por varios procedimientos conocidos en la técnica, así como lo que se describen posteriormente. Las etapas de síntesis específicas se pueden combinar de diferentes maneras para preparar los compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable.

- 45 Los compuestos empleados como materiales de partida iniciales en la síntesis de los compuestos de Fórmula I se conocen bien, y aunque no están disponibles comercialmente, se sintetizan fácilmente utilizando las referencias específicas que se proporcionan, mediante procedimientos convencionales que emplean los expertos habituados en la técnica, o se encuentran en textos de referencia generales.

- 50 Ejemplos de los procedimientos y métodos conocidos incluyen los descritos en los textos de referencia generales tales como un Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5ª Edición, Michael B. Smith y Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, Parte B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey y Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, etc., y las referencias citadas en ellos.

Se utilizó ChemDraw versión 10 o 12 (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA) para nombrar las estructuras de compuestos intermedios y ejemplificados.

- 60 Se utilizan las siguientes abreviaturas en la presente divulgación y tienen las siguientes definiciones: "ADP" es difosfato de adenosina "conc." es concentrado, "DBU" es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "DCE" es 1,2-dicloroetano, "DCM" es diclorometano, "DIEA" es N,N-diisopropiletilamina, "DMA" es N,N-dimetilacetamida, "DMAP" es 4-(dimetilamino)piridina, "DMF" es N,N-dimetilformamida, "dppf" es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, "DMEM" es Medio de Eagle modificado de Dulbecco, "DMSO" es dimetilsulfóxido, "DPPA" es difenilfosforil azida, "ESI" es ionización por electropulverización, "Et2O" es dietiléter, "EtOAc" es acetato de etilo, "EtOH" es etanol, "GST" es glutatión S-transferasa, "h" es hora u horas, "Hex" es hexano, "IC50" es concentración máxima inhibidora media,

- "LiMHDS" es bis(trimetilsilil)amida de litio, "mCPBA" es ácido 3-cloroperbenzoico, "MeCN" es acetonitrilo, "MeOH" es metanol, "Me4tBuXFos" es di-tert-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, "MHz" es megahercio, "min" es minuto o minutos, "MS" es espectrometría de masas, "MTBE" es metil tert-butil éter, "NADH" es dinucleótido nicotinamida adenina, "NBS" es N-bromo-succinimida, "NMR" es resonancia magnética nuclear, "PBS" es solución salina tampón de fosfato, "Pd/C" es paladio sobre carbono, "Pd2(dba)3" es tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0), "Pd(PF3)4" es tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), "prep-HPLC" es cromatografía líquida de altas prestaciones de preparación, "TA" es temperatura ambiente que también se conoce como "temp de sala", que se entiende que consiste en un intervalo de temperaturas normales en el laboratorio que varían entre 15-25 °C, "satd." es saturado, "TEA" es trietilamina, "TFA" es ácido trifluoroacético, "TF" es tetrahidrofurano, "Tris" es tris(hidroximetil)aminometano, "Xantfos" es 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, y "X-Fos" es 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenil.

Química general

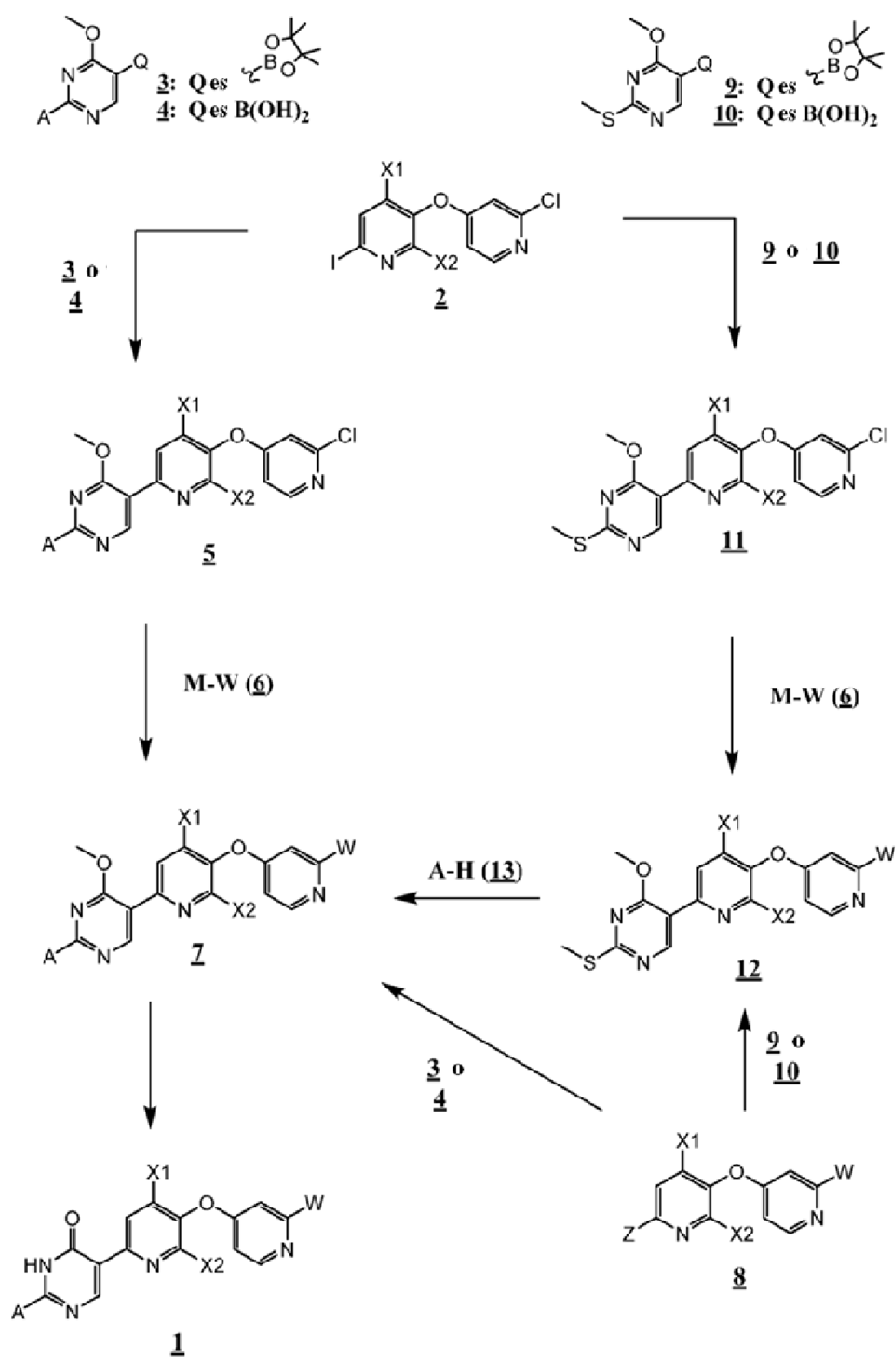
- Los compuestos de Fórmula I se preparan por los métodos sintéticos generales ilustrados en los esquemas posteriores, y los ejemplos adjuntos. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas son bien conocidas en la técnica y las sustituciones apropiadas de disolventes y co-reactivos están en la experiencia de la técnica. Los expertos en la técnica entenderán que los intermediarios sintéticos se pueden aislar y/o purificar por técnicas bien conocidas según se necesite o desee, y que será posible utilizar distintos intermediarios directamente en las etapas sintéticas posteriores con poca o ninguna purificación. Además, los expertos en la técnica apreciarán que en algunos casos, el orden en el que se introducen los restos no es crítico. El orden particular de etapas necesarias para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto en particular que se va a sintetizar, el compuesto de partida, y la labilidad relativa de los restos sustituidos, como apreciarán bien el experto habituado en química. Todos los sustituyentes, a menos de que se indique otra cosa, son los que se han definido anteriormente.

- Los compuestos de Fórmula I pueden contener restos -NH u -OH en las posiciones W y A. Los expertos en la técnica entenderán que en algunos casos puede ser ventajoso utilizar un grupo protector amina durante la síntesis para enmascarar temporalmente uno o más de los restos -NH u -OH. Dicho grupo protector se puede retirar de cualquier intermediario de la secuencia sintética, utilizando condiciones convencionales que efectúan la retirada de dicho grupo protector, dichas condiciones serán familiares para los expertos en la técnica. Cuando no se especifique en un esquema, los expertos en la técnica entenderán que los restos W y A representados en los esquemas posteriores pueden contener opcionalmente grupos protectores amino o hidroxilo convencionales que se pueden retirar en el momento oportuno de la secuencia sintética.

- Los Compuestos 1 (Fórmula I en la que R1 es h) de la invención se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 1. En una realización, la di-piridina 2 puede reaccionar con boronato 3 o ácido borónico 4 para proporcionar el intermediario 5. La reacción de 2 con 3 o 4 se lleva a cabo en general en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo Pd(PPh₃)₄, y una base, por ejemplo, carbonato potásico con calor. La conversión adicional de 5 a 7 se efectúa por la reacción de 5 con el reactivo M-W (6), en el que M es trialkilestanilo o un ácido borónico o éster boronato (cuando W es un heteroarilo), o alternativamente en el que M es H (cuando W es -NHC(O)R₆, -NHC(O)R₇, -NHC(O)N(R₈)R₉). Las condiciones para la transformación de 5 a 7 dependen de la naturaleza del resto W, pero generalmente incluyen el uso de un catalizador de paladio, por ejemplo Pd(PPh₃)₄ o Pd₂(dba)₃, opcionalmente en presencia de ligandos adicionales, por ejemplo Xantfos. Las condiciones generales para conseguir estas transformaciones se conocen bien por los expertos en la técnica y se ilustran adicionalmente en los ejemplos adjuntos. Finalmente, la escisión del metil éter de 7, por ejemplo, por tratamiento con HBr o yoduro de trimetilsilil, se proporcionan los compuestos de fórmula 1 en los que R1 es H.

- En otra realización del Esquema 1, el compuesto 7 se puede preparar directamente a partir del 8 (Z es bromo o yodo) por reacción con 3 o 4.

- En otra realización del Esquema 1, el intermediario 7 se puede preparar a partir de 2 por una secuencia que comienza con la reacción de 2 con 9 o 10 para proporcionar 11. La reacción de 11 con M-W (6) como se describe anteriormente proporciona el 12. En otra realización, la reacción de 8 con 9 o 10 alcanza el 12 directamente. La reacción de 12 con la amino A-H 13 proporciona 7. En una realización, la conversión de 12 a 7 se consigue por el tratamiento secuencial con un oxidante, tal como el ácido m-cloroperoxibenzoico, para efectuar la oxidación del resto tiometil de 12 o un intermediario metilsulfóxido o metilsulfona seguido por el tratamiento de dicho intermediario con A-H 13.

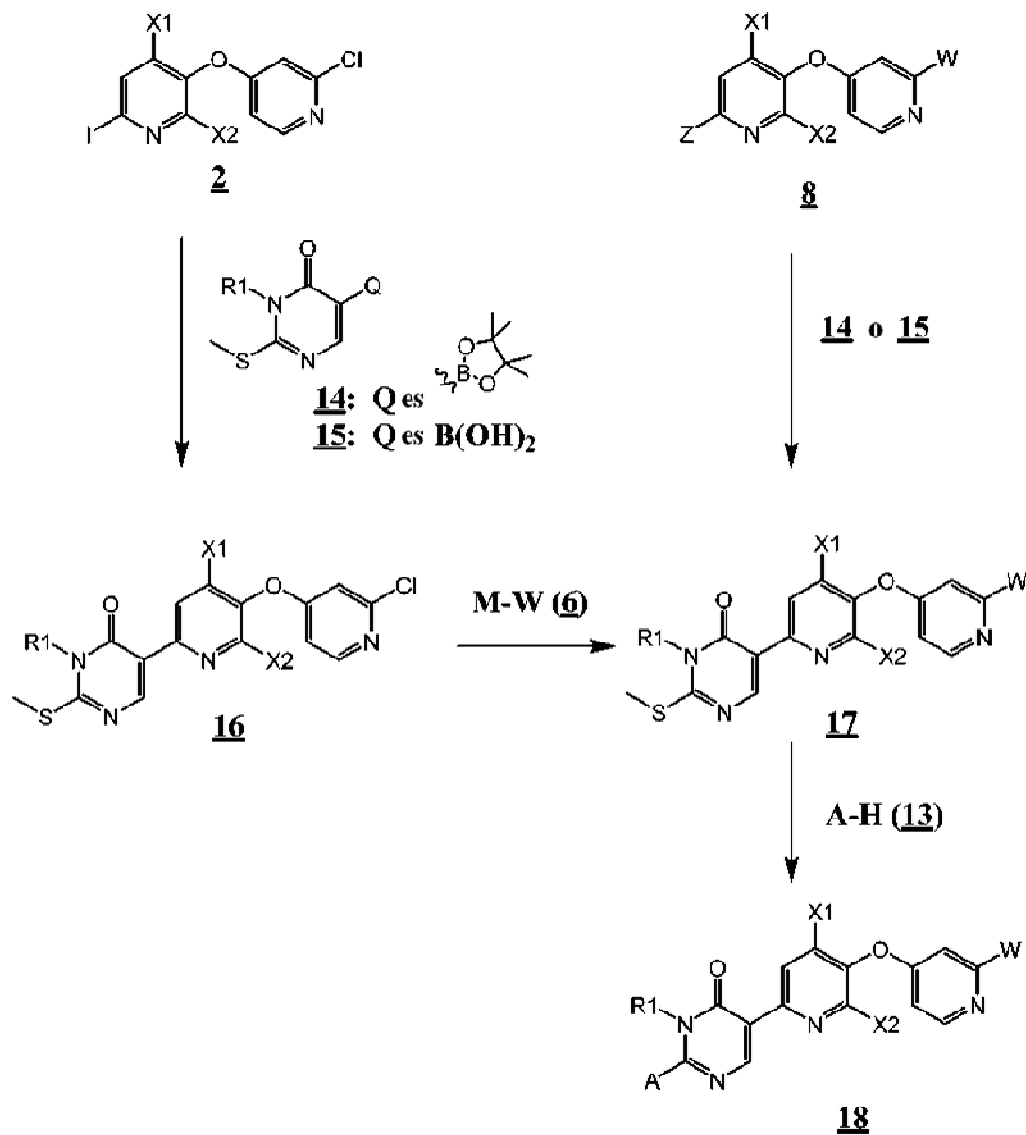


Esquema 1

El Esquema 2 ilustra la preparación de compuestos de fórmula **18** (Fórmula I en la que **R1** es alquilo o alquilo ramificado). De manera similar al Esquema 1, el compuesto **2** se puede hacer reaccionar con **14** o **15** y un catalizador de paladio para conseguir el **16**. La reacción adicional de **16** con M-W (**6**) como se describe

anteriormente proporciona el **17**. El intermediario **17** también se puede preparar por la reacción de **8** (Z es bromo o yodo) con **14** o **15** y un catalizador de paladio. La reacción de **17** con amina A-H (**13**) consigue el **18**. En una realización, el resto tiometilo de **17** se oxida a un metilsulfóxido o metilsulfona antes del tratamiento con amina A-H **13**.

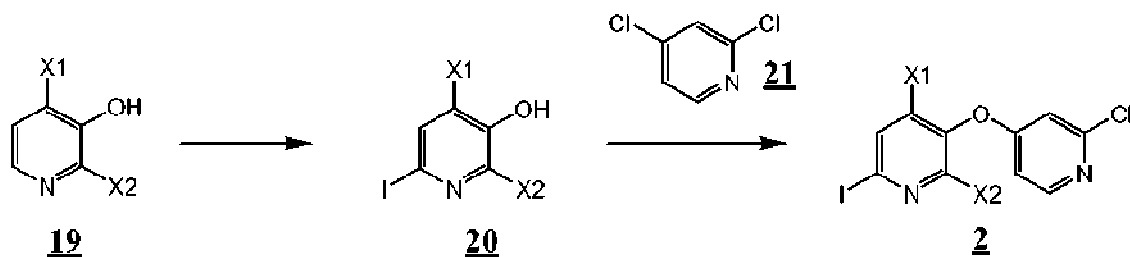
5



Esquema 2

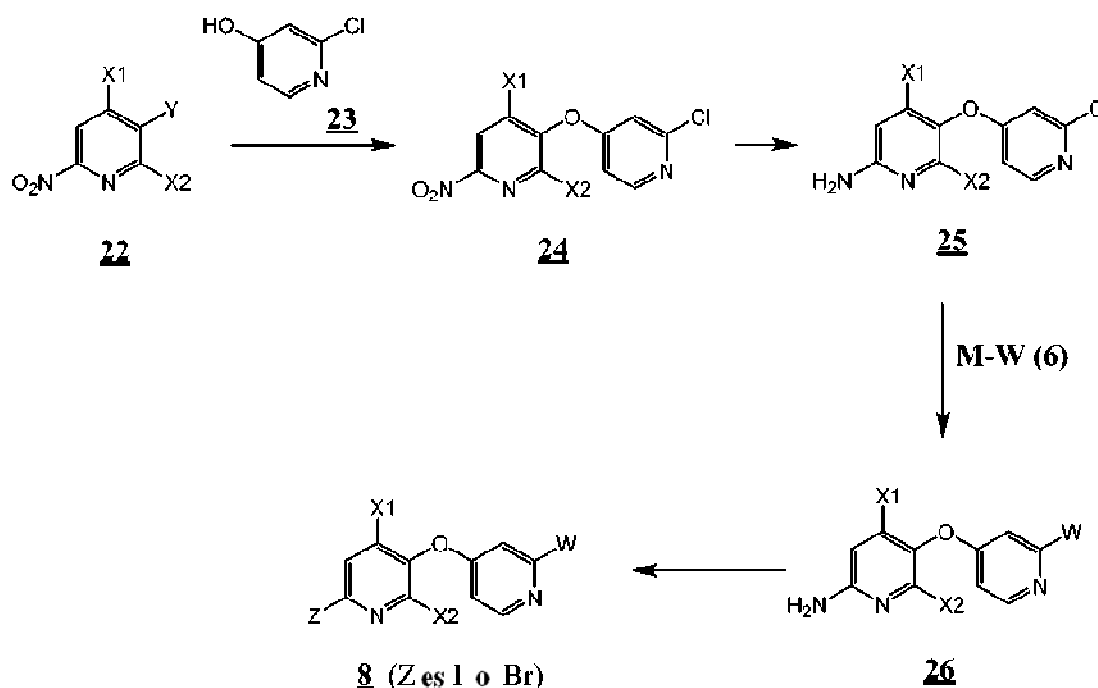
El intermediario general **2** se prepara como se ilustra en el Esquema 3. El tratamiento de hidroxipiridina **19** con yodo y presencia de una base de carbonato consigue el yoduro **20**. El tratamiento adicional de **20** con 2,4-dicloropiridina (**21**) en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, proporciona el **2**.

10



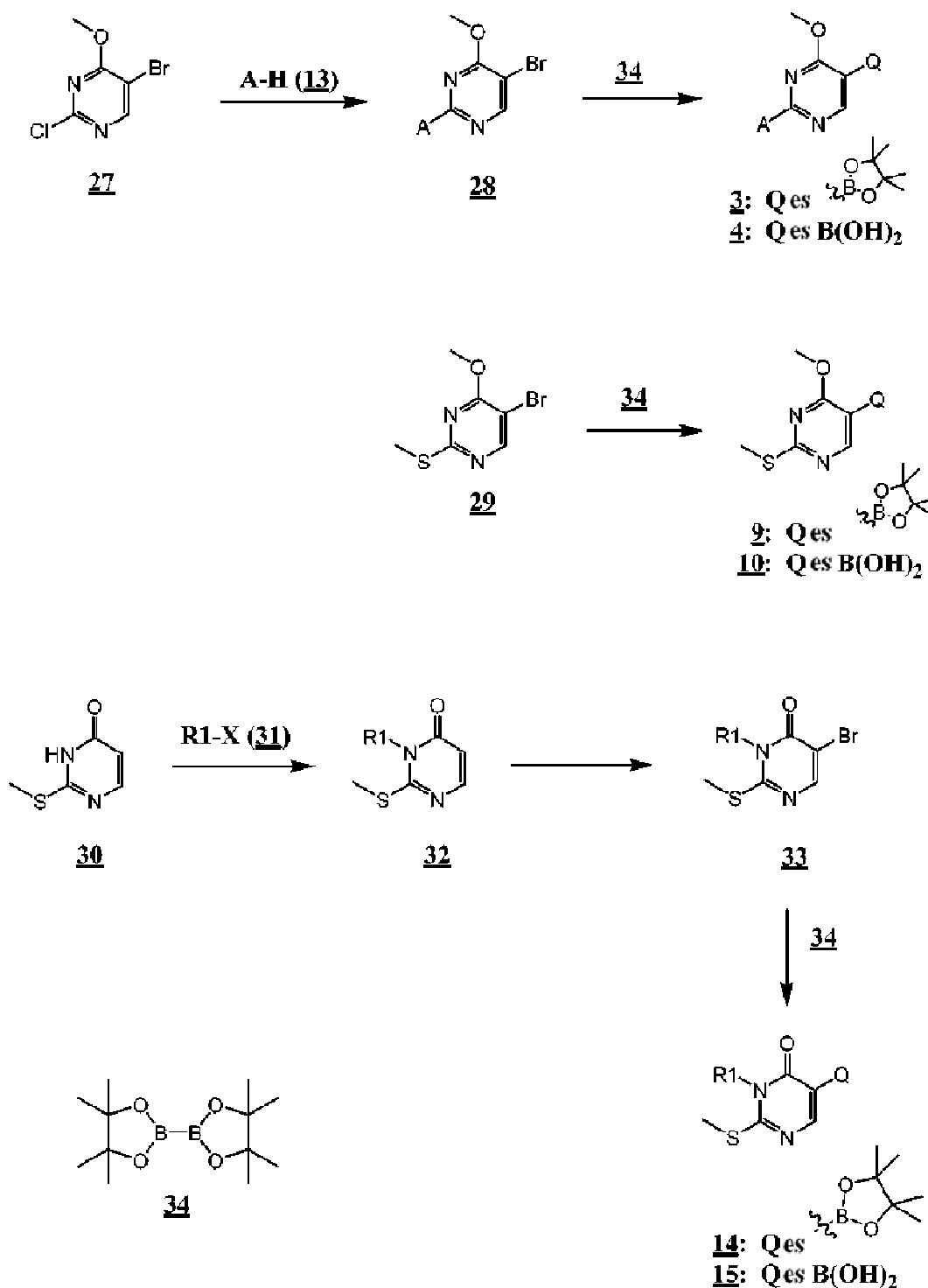
Esquema 3

El intermediario general **8** se prepara como se ilustra en el Esquema 4. Así, el intermediario **22** (Y es un halógeno) se hace reaccionar con 2-cloro-4-hidroxipiridina (**23**) en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico para proporcionar el nitro éter **24**. La reducción del resto nitro de **24** proporciona la amina **25**. Las condiciones para efectuar la conversión de **24** a **25** se conocen por los expertos en la técnica e incluyen el uso de zinc en polvo en presencia de cloruro amónico en un disolvente prático tal como el metanol. La reacción adicional de **25** con M-W (**6**) como se ha descrito anteriormente proporciona el **26**. En una realización, el orden de las etapas para la conversión de **24** a **26** es inverso, de manera que se hace reaccionar primero el **24** con M-W (**6**). El producto de dicha reacción que contiene un resto nitro se reduce entonces para proporcionar el **26**. La conversión de amina **26** a **8** se consigue por la conversión del resto amino de **26** a una sal diazonio y el remplazo in situ del resto diazonio con un halógeno. Las condiciones para efectuar la transformación de **26** a **8** (Z es bromo) incluyen el tratamiento de una mezcla de **26** y bromuro de tetrabutilamonio en dibromometano con tert-butil nitrito. Las condiciones para efectuar la transformación de **26** a **8** (Z es yodo) incluyen el tratamiento de una mezcla de **26** y yoduro potásico en diyodometano con tert-butil nitrito.



Esquema 4

El Esquema 5 ilustra la síntesis de ésteres de boronato/ácidos borónicos **3/4**, **9/10**, y **14/15**. En una realización del Esquema 5, se hace reaccionar cloropirimidina **27** con amina A-H **13** para conseguir **38**. Las condiciones para la transformación incluyen la combinación de **27** y **13** en un disolvente, por ejemplo THF, y se calienta la mezcla para efectuar la reacción. La reacción adicional de **28** con bis(pinacolato)diboro (**34**) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo PdCl₂(dppf), y una base débil, por ejemplo, acetato potásico, con calor proporciona sensibilidad al boronato **3** y/o ácido borónico **4**. En la práctica, no es necesario separar las mezclas potenciales de **3** y **4** para su uso posterior y los productos de la reacción de **28** y **34** se utilizan normalmente en forma bruta, sin purificación adicional. En otra realización, se hacen reaccionar **29** y **34** en forma bruta, sin purificación adicional.

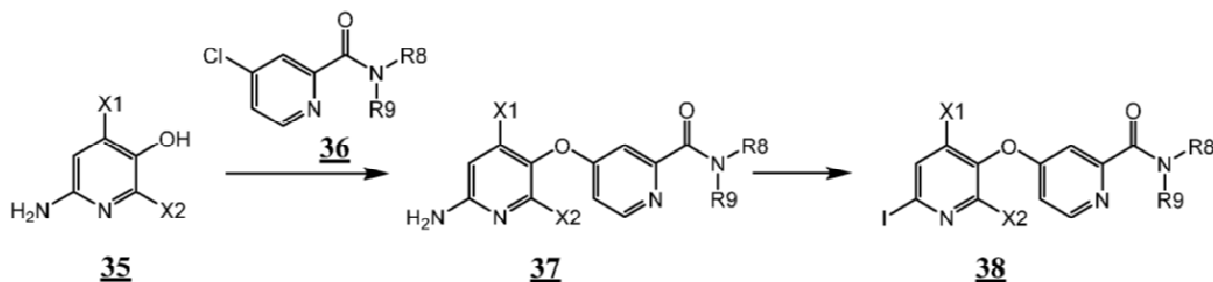


Esquema 5

En otra realización del Esquema 5, se puede alquilar la pirimidinona 30 con R1-X (31, X es halógeno) para proporcionar el 32. En una realización, dicha alquilación se efectúa por el tratamiento de 29 en un disolvente, tal como THF o DMF, con una base fuerte, por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de litio, seguido por la adición de 31. La bromación de 32 proporciona el 33. En una realización, el orden de las etapas para la conversión de 30 a 33 es inversa, de manera que se broma 30 antes de alquilar con R1-X 31. Finalmente, la reacción de 33 con 34 proporciona el boronato 14 y/o ácido borónico 15. En la práctica, los productos de la reacción de 33 y 34 se pueden utilizar en forma bruta, sin purificación adicional.

El intermediario 38, un ejemplo 8 en el que W es-C(O)N(R8)R9, se prepara como se ilustra en el Esquema 6. Así, la hidroxipiridina 35 se hace reaccionar con la cloropicolinamida 36 en presencia de una base, por ejemplo tert-

butóxido potásico, para proporcionar el éter **37**. La diazotización del resto amino de **37** en presente de yoduro consigue la yodopiridina **38**.



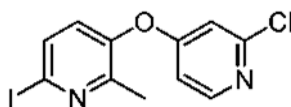
Esquema 6

5

Utilizando los procedimientos y métodos sintéticos que se describen en el presente documento y los métodos conocidos por los expertos en la técnica, se produjeron los siguientes compuestos: 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(dimetilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-((2-metoxietil)amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 4-((6-(2-(isopropilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)piridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamide, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-morfolinopirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopentilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, N-(4-((6-(2-(isopropilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamide, 5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(isopropilamino)pirimidin-4(3H)-ona, (R)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, (R)-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, (S)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-((2-metoxietil)amino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(tert-butilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(neopentilamino)pirimidin-4(3H)-ona, y 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona.

Ejemplos

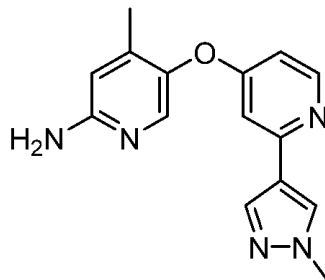
La divulgación se ilustró adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no se van a considerar como limitantes de la presente divulgación en alcance o espíritu respecto a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Se tiene que entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y no se tiene la intención por ello de limitar el alcance de la divulgación. Se tiene que entender además que un recurso se puede utilizar para otras realizaciones distintas, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden propiamente sugerirse a los expertos en la técnica sin alejarse del espíritu de la presente divulgación y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.



Ejemplo A1: Una solución de 3-hidroxi-2-metilpiridina (20,0 g, 183 mmol) y Na₂CO₃ (38,8 g, 367 mmol) en H₂O (320 ml) y MeOH (200 ml) se trató con I₂ (46,5 g, 183 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl (2 M), se extrajo con EtOAc (2x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se

concentró por secado. El material se suspendió en 1:1 EtOAc/Hex, se sonicó y el sólido se recolectó mediante filtración y se secó. El filtrado se concentró por secado, se trató con DCM, el sólido se recolectó mediante filtración y se combinó con el primer sólido para conseguir 6-yodo-2-metilpiridina-3-ol (20,5 g, 48 %). MS (ESI) m/z : 236,0 ($M+H^+$).

Una mezcla de 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (6,8 g, 28,9 mmol), 2,4-dicloropiridina (8,56 g, 57,9 mmol) y K_2CO_3 (4,00 g, 28,9 mmol) en DMA (50 ml) se calentó a 110 °C durante 16 h bajo argón. La mezcla se enfrió a TA, se trató con H_2O , se extrajo con EtOAc (2x) y los combinados orgánicos se lavaron con H_2O , después salmuera, se secó sobre Na_2CO_3 , se concentró por secado y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para conseguir 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-yodo-2-metilpiridina (7,35 g, 73 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 346,9 ($M+H^+$).

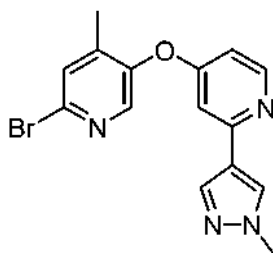


Ejemplo A2: Una solución de H_2SO_4 (12 ml) a 0 °C se trató con H_2O_2 (9,72 ml, 95 mmol), se agitó durante 10 min, se trató con una solución de 2-amino-5-fluoro-4-metilpiridina (2 g, 15,86 mmol) en H_2SO_4 (8 ml), se agitó durante 15 min, entonces se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se re-enfrió a 0 °C, se neutralizó lentamente con $NaHCO_3$ y el sólido resultante se recolectó por filtración y se secó para conseguir el 5-fluoro-4-metil-2-nitropiridina (2 g, 81 %). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,57 (s, 1 H), 8,42 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 2,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 157,1 ($M+H^+$).

Una mezcla de 5-fluoro-4-metil-2-nitropiridina (2 g, 12,81 mmol) y 2-cloro-4-hidroxipiridina (1,66 g, 12,81 mmol) en DMF (26 ml) se roció con Ar, trató con K_2CO_3 (2,66 g, 19,22 mmol), se calentó a 88 °C durante 24 h, después a 50 °C durante 2 días. La mezcla se trató con agua y el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó para conseguir 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-4-metil-2-nitropiridina (2,72 g, 80 %). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,49 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J = 5,7, 2,3$ Hz, 1 H), 2,32 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 266,0 ($M+H^+$).

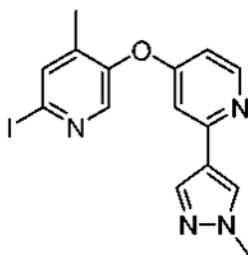
Una solución de 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-4-metil-2-nitropiridina (1,5 g, 5,65 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,527 g, 7,34 mmol) en dioxano (20 ml) se roció con Ar, se trató con una solución de K_2CO_3 (1,171 g, 8,47 mmol) en agua (5 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,326 g, 0,282 mmol) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua, se extrajo con DCM (4x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir 4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-nitropiridina (2,3 g, 75 %). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,48 (s, 1 H), 8,43-8,42 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,83 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 312,1 ($M+H^+$).

Una solución de 4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-2-nitropiridina (2,3 g, 7,39 mmol) en MeOH (37 ml) y THF (37 ml) se trató con NH_4Cl (11,86 g, 222 mmol) seguido por la adición por partes de polvo de zinc (4,83 g, 73,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, los sólidos se retiraron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir 4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il (1,4 g, 67 %), MS (ESI) m/z : 282,1 ($M+H^+$).



Ejemplo A3: Una solución del **Ejemplo A2** (0,2 g, 0,71 mmol) en dibromometano (5 ml) se trató con bromuro de tetrabutilamonio (0,92 g, 2,84 mmol) y t-butilnitrito (0,7 g, 7,11 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ satd., agua, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se

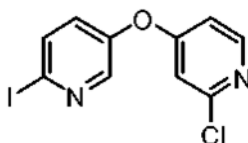
concentró por secado para conseguir 2-bromo-4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina como un sólido blancuzco (0,21 g, 86 %). MS (ESI) m/z : 345,1 ($M+H^+$).



5

Ejemplo A4: Una suspensión del **Ejemplo A2** (0,62 g, 2,2 mmol), KI (3,7 g, 22,3 mmol), y diyodometano (5 ml, 62 mmol) se trataron con t-butilnitrito (1,4 ml, 11,7 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se trató con EtOAc, se lavó sucesivamente con NaHCO_3 (3x) satd., 10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x), y salmuera (2x) y los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (2x). Los combinados orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron por secado y se purificaron mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/DCM) para conseguir el 2-yodo-4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina (0,51 g, 59 %), MS (ESI) m/z : 393,0 ($M+H^+$).

10



15

Ejemplo A5: Una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (15 g, 73,9 mmol) en DMF (300 ml) se roció con Ar, se trató con Cs_2CO_3 (48,2 g, 148 mmol) y 2-cloro-4-hidroxipiridina (10,53 g, 81 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó completamente con EtOAc, y el filtrado se trató con un 5 % de LiCl y se agitó durante una noche. Las capas se separaron, la capa acuosa extraída con EtOAc adicional (4x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron por secado. El resto se disolvió en EtOAc, se trató con un 5 % de LiCl, se agitó durante una hora, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex). El material se suspendió en MTBE, se sonicó y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para conseguir el 2-cloro-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (6,06 g, 33 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,62 (d, J = 2,4, 1 H), 8,43-8,39 (m, 2 H), 8,06 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z : 252,0 ($M+H^+$).

20

25

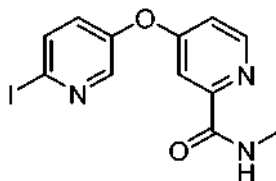
Una solución de 2-cloro-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)piridina (20,0 g, 79 mmol) en MeOH (40 ml) se hidrogenó en presencia de Níquel Raney (2,00 g, 34,1 mmol) a 40 psi durante 3 h. El catalizador se retiró mediante filtración, se aclaró con MeOH y el filtrado se concentró por secado hasta conseguir el 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (18,52 g, 105 %) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z : 222,0 ($M+H^+$).

30

Una mezcla de 5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piridin-2-amina (1,00 g, 4,51 mmol) y yoduro potásico (3,74 g, 22,5 mmol) en DCM (15 ml) se trató gota a gota con t-butil nitrito (4,65 g, 45,1 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con un 10 % de Na_2CO_3 (50 ml), después con agua (50 ml) y finalmente con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar una solución densa oleosa. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con un 0,1 M de tiosulfato sódico (75 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, y el aceite residual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el 2-cloro-4-((6-yodopiridin-3-il)oxi)piridina (695 mg, 46 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,80 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 5,8, 2,3 Hz, 1 H).

35

40



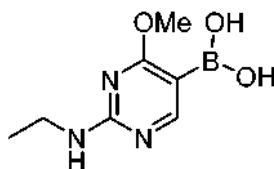
Ejemplo A6: Se trató lentamente DMF (25 ml) con SOCl_2 (125 ml) para mantener una temperatura de 40-50 °C. La mezcla se trató por partes con ácido piridina-2-carboxílico (25 g, 0,2 mol) una 0,5 h, luego se trató a reflujo durante 16 h, se enfrió a TA, se diluyó con tolueno (80 ml) y se concentró por secado (este procedimiento se repitió tres veces). El resto resultante se lavó con tolueno y se secó a presión reducida para dar lugar al cloruro de 4-cloropiridina-2-carbonilo (27,6 g, un rendimiento del 79 %), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

45

Una solución a 0 °C de cloruro de 4-cloro-piridina-2-carbonilo (27,6 g, 0,16 mol) en THF (100 ml) se trató gota a gota con una solución de MeNH₂ en EtOH, se agitó a 3 °C durante 4 h, entonces se concentró por secado. El material se suspendió en EtOAc, los sólidos se retiraron mediante filtración y el filtrado se lavó con salmuera (2x), se secó y concentró para dar lugar al 4-cloro-N-metilpicolinamida (16,4 g, 60 %) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (br s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z*: 171,0 (M+H⁺).

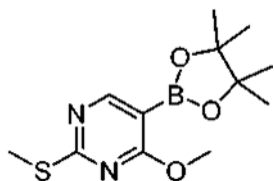
Una solución de 2-amino-5-hidroxipiridina (0,968 g, 8,79 mmol) en DMA (15 ml) se trató con tert-butoxido potásico (0,987 g, 8,79 mmol), se agitó a TA durante 3 h, se trató con 4-cloro-N-metilpicolinamida (1,5 g, 8,79 mmol) y se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se concentró por secado, se trató con agua, se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc, MeOH/DCM) para conseguir el 4-((6-aminopiridina-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida (1,3 g, 61 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (m, 1 H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 5,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,07 (s, 2 H), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 245,1 (M+H⁺).

Una mezcla de 4-((6-aminopiridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida (0,4 g, 1,64 mmol) y yoduro potásico (1,36 g, 8,19 mmol) en yoduro de metileno (5,46 ml) se trató gota a gota con t-butilnitrito (1,95 ml, 16,4 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a TA, se diluye con EtOAc (75 ml), y se lavó con un 10 % de carbonato sódico (50 ml), un 10 % de tiosulfato (50 ml), y salmuera (50 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se evaporó hasta secarlo y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para conseguir el 4-((6-yodopiridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida (0,214 g, 36,8 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,78 (br d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 5,6, 2,7 Hz, 1 H), 2,78 (d, J = 4,9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 356,0 (M+H⁺).

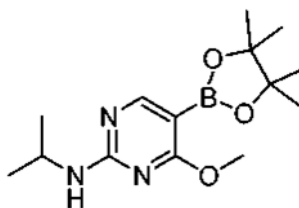


Ejemplo B1: Una solución de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (0,6 g, 2,69 mmol) en THF (10 ml) se trató con etilamina (2,0 M en THF, 6,71 ml, 13,43 mmol) se calentó a 60 °C durante 1 h, se enfrió a TA y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc/Hex) para conseguir el 5-bromo-N-etil-4-metoxipirimidin-2-amina como un sólido blanco (0,54 g, 87 %), MS (ESI) *m/z*: 232,03 (M+H⁺).

Una solución de 5-bromo-N-etil-4-metoxipirimidin-2-amina (0,73 g, 3,15 mmol) en dioxano (25 ml) se roció con Ar, se trató con bis(pinacolato)diborano (1,04 g, 4,1 mmol), KOAc (0,62 g, 6,29 mmol), PdCl₂(dppf) (0,23 g, 0,315 mmol) y se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA para conseguir una solución de ácido (2-(etilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)borónico (50 % de rendimiento asumido) en bruto que se utilizó sin una purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 198,1 (M+H⁺).

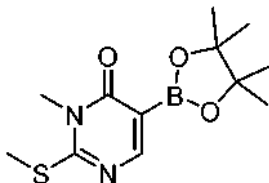


Ejemplo B2: Una mezcla de 5-bromo-4-metoxi-2-(metiltio)pirimidina (1,0 g, 4,25 mmol), bis(pinacolato)diborano (1,30 g, 5,10 mmol), y KOAc (1,25 g, 12,76 mmol) en dioxano (10 ml) se roció con Ar, se trató con el aducto PdCl₂(dppf)-DCM (0,17 g, 0,21 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc) para obtener pinacol éster del ácido (4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)borónico (100 % de rendimiento asumido) que se utilizó sin purificación adicional, MS (ESI) *m/z*: 201,1 (M+H⁺).



Ejemplo B3: Una solución de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (1,2 g, 5,37 mmol) in THF (20 ml) se trató con TEA (1,57 ml, 10,74 mmol) e isopropilamina (0,7 ml, 8,1 mmol) y se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua, se extrajo con EtOAc (2x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para conseguir el 5-bromo-N-isopropil-4-metoxipirimidin-2-amina (0,84 g, 634 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (s, 1 H), 7,17 (br s, 1 H), 3,96-3,94 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 246,0 (M+H⁺).

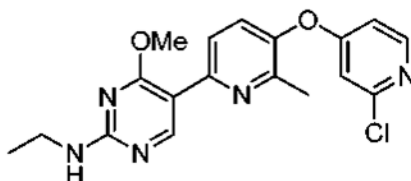
Una solución de 5-bromo-N-isopropil-4-metoxipirimidin-2-amina (0,84 g, 3,41 mmol) in dioxano (20 ml) se roció con Ar, se trató con bis(pinacolato)diborano (1,127 g, 4,44 mmol), KOAc (0,502 g, 5,12 mmol) y el aducto PdCl₂(dppf)-DCM (0,279 g, 0,341 mmol) y se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró por secado para conseguir el N-isopropil-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (60 % de rendimiento asumido) que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 212,1 (M+H⁺) [ion para el ácido borónico correspondiente].



Ejemplo B4: Una suspensión a 0 °C de 2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (2,0 g, 14,1 mmol) in DMF (40 ml) se trató con LiHMDS sólido ((3,06 g, 18,3 mmol), seguido por yoduro de metilo (1,14 ml, 18,3 mmol), se calentó a TA y se agitó durante una noche. La mezcla se templó con agua, se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para conseguir el 3-metil-2-(metil-tio)pirimidin-4(3H)-ona (1,37 g, 62 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,83 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 157,1 (M+H⁺).

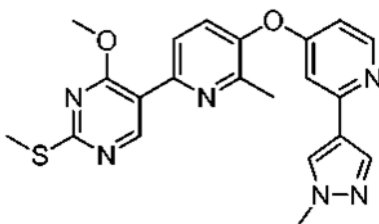
Una solución a 0 °C de 3-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (1,37 g, 8,77 mmol) in CHCl₃ (15 ml) se trató con bromo (0,54 ml, 10,5 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 h, se templó con NaHCO₃ satd. (15 ml), se calentó a TA lentamente y se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con DCM (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró por secado para conseguir el 5-bromo-3-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (2,0 g, 97 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (s, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 235,0 (M+H⁺).

Una mezcla de 5-bromo-3-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (1,0 g, 4,25 mmol), bis(pinacolato)diboran (1,30 g, 5,10 mmol), y KOAc (1,25 g, 12,7 mmol) in dioxano (10 ml) se roció con Ar, se trató con aducto PdCl₂(dppf)-DCM (0,17 g, 0,21 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se templó con NaHCO₃ satd., se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por secado para conseguir el 3-metil-2-(metiltio)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (100 % de rendimiento asumido), MS (ESI) *m/z*: 202,1 (masa de ácido borónico+H⁺).



Ejemplo un C1: Una solución del **Ejemplo B1** en bruto (0,310 g, 1,574 mmol) in dioxano (25 ml) se trató con una solución desgasada de K₂CO₃ (0,65 g, 4,72 mmol) en agua (4 ml), **Ejemplo A1** (0,55 g, 1,58 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,18 g, 0,16 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó en agua, se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en columna (EtOAc/DCM) para conseguir el 5-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-N-etil-4-metoxipirimidin-2-amina (350 mg, 60 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,73 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,38 (br s, 1 H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1 H),

H), 6,94 (dd, $J = 5,8, 2,3$ Hz, 1 H), 4,01-3,91 (m, 3 H), 3,36-3,34 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 372,1 ($M+H^+$).



5

Ejemplo un C2: Una mezcla de **B2** .63 g, 2.25 mmol), **Ejemplo A1** (0,65 g, 1,88 mmol), y K_2CO_3 (0,78 g, 5,63 mmol) in 5:1 dioxano/ H_2O (6 ml) se roció con Ar, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0,22 g, 0,19 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a $90^\circ C$ durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con $NaHCO_3$ satd., se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para obtener 5-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-4-metoxi-2-(metiltio)pirimidina (0,49 g, 70 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,91 (s, 1 H), 8,31 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,99 (dd, $J = 5,8, 2,3$ Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 375,1 ($M+H^+$).

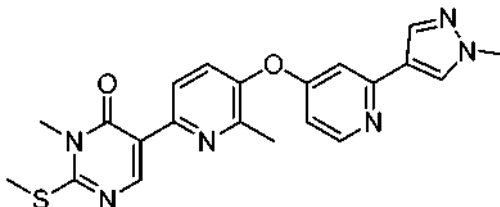
10

15

Una mezcla de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,30 g, 1,44 mmol), 5-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-4-metoxi-2-(metiltio)pirimidina (0,49 g, 1,31 mmol), y K_2CO_3 (0,54 g, 3,92 mmol) in 5:1 dioxano/agua (18 ml) se roció con Ar, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,13 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a $90^\circ C$ durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con $NaHCO_3$ satd., se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(metiltio)pirimidina (0,54 g, 98 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,93 (s, 1 H), 8,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,66 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 421,1 ($M+H^+$).

20

25



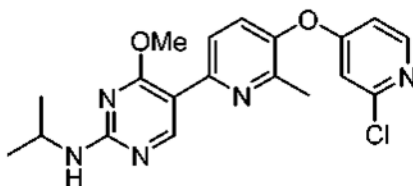
Ejemplo un C3: Una mezcla del **Ejemplo B4** (0,35 g, 1,73 mmol), **Ejemplo A1** (0,50 g, 1,44 mmol), y K_2CO_3 (0,60 g, 4,33 mmol) in 5: 1 dioxano/agua (12 ml) se roció con Ar, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 g, 0,14 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a $90^\circ C$ durante una noche. La mezcla se templó con $NaHCO_3$ satd., se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para conseguir el 5-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (0,52 g, 67 %), MS (ESI) m/z : 375,1 ($M+H^+$).

30

35

Una mezcla de 5-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-3-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (0,52 g, 0,97 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,22 g, 1,07 mmol), y K_2CO_3 (0,40 g, 2,9 mmol) in 5:1 dioxano/agua (6 ml) se roció con Ar, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (0,12 g, 0,10 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a $90^\circ C$ durante una noche. Los sólidos se retiraron mediante filtración, el filtrado se trató con $NaHCO_3$ satd., se extrajeron con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir 3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (140 mg, 34 %), MS (ESI) m/z : 421,1 ($M+H^+$).

40

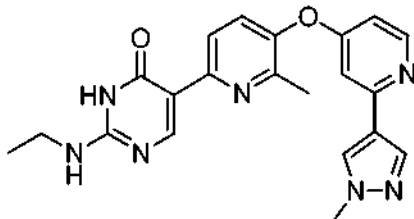


45

Ejemplo un C4: Una solución del **Ejemplo B3** (0,698 g, 2,381 mmol) en dioxano (20 ml) se trató con el **Ejemplo A1** (0,7 g, 2,4 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,22 g, 1,6 mmol) en agua (6 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,18 g, 0,16 mmol), se

roció con Ar y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua, se extrajo con EtOAc (2x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para conseguir el 5-(5-((2-chloropiridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-N-isopropil-4-metoxipirimidin-2-amina (0,48 g, 55 %), MS (ESI) *m/z*: 386,2 (M+H⁺).

5



Ejemplo 1: Una solución del **Ejemplo un C1** (0,12 g, 0,26 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,070 g, 0,35 mmol) in dioxano (4 ml) se roció con Ar, se trató con una solución de K₂CO₃ (0,07 g, 0,51 mmol) en agua (1 ml), Pd(PPh₃)₄ (0,03 g, 0,026 mmol) y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM) para conseguir N-etil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanco (77 mg, 71 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,36 (br s, 1 H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,40-3,30 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,14 (br m, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 418,2 (M+H⁺).

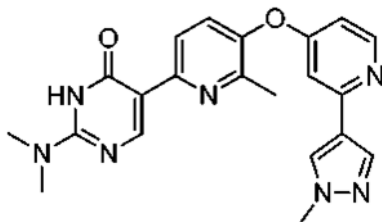
10

15

Una mezcla de N-etil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,29 g, 0,7 mmol) y un 48 % aq. HBr (0,32 ml, 2,78 mmol) in ácido acético (5 ml) se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua (60 ml), se hizo básica con NaHCO₃ sólido, se extrajo con 1:1 EtOAc/THF (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por secado. El resto se agitó con MeCN durante 1 h y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para conseguir 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona como un sólido blanco (210 mg, 75 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,20 (br s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,24-8,26 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,88 (br s, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,34-3,32 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 404,2 (M+H⁺).

20

25



30

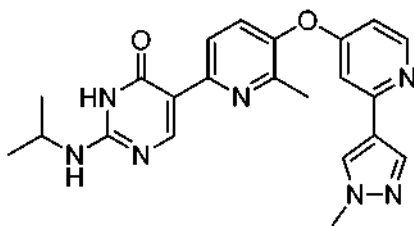
Ejemplo 2: Una solución del **Ejemplo un C2** (0,13 g, 0,309 mmol) en DCM (5 ml) se trató por partes con mCPBA (0,09 g, 0,37 mmol), se agitó a TA durante una noche, se trató con TEA (0,5 ml) y sal HCl de N,N-dimetilamina (500 mg) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con DCM (2x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 4-metoxi-N,N-dimetil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (60 mg, 47 %). MS (ESI) *m/z*: 418,2 (M+H⁺).

35

Una solución de 4-metoxi-N,N-dimetil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,060 g, 0,144 mmol) en ácido acético (5 ml) se trataron con HBr (0,065 ml, 0,575 mmol), se calentó a 90 °C durante 6 h, se enfrió a TA y se templó con agua helada. La solución se trató con NaHCO₃ y NaCl, se extrajo con 1:1 THF/EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron por secado. El material se trató con MeCN (1 ml), se dejó en reposo a TA y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para conseguir el 2-(dimetilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (43 mg, 71 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,23 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30 (m, 1H), 8,26 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,51 (m, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,62 (br s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,12 (s, 6 H), 2,35 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 404,2 (M+H⁺).

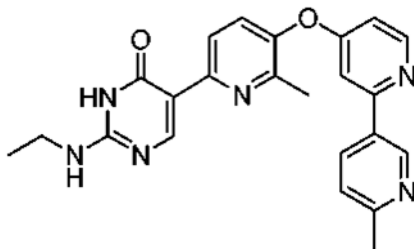
40

45



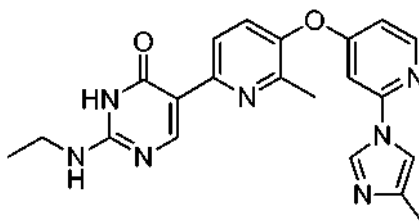
Ejemplo 3: Una solución del **Ejemplo un C2** (0,13 g, 0,309 mmol) en DCM (5 ml) se trató por partes con mCPBA (0,09 g, 0,37 mmol), se agitó a TA durante una noche, se trató con isopropil amina (0,5 ml) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con DCM (2x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener N-isopropil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il) oxi)piridin-2- il)pirimidin- 2- amina (63 mg, 47 %) . MS (ESI) *m/z*: 432,2 (M+H⁺).

Una solución de N-isopropil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2- amina (0,063 g, 0,14 mmol) en ácido acético (5 ml) se trató con HBr (0,066 ml, 0,58 mmol), se calentó a 90 °C durante 4 h, se enfrió a TA y se enfrió con agua helada. La solución se trató con NaHCO₃ y NaCl, se extrajo con 1:1 THF/ EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró por secado. El material se trató con MeCN (1 ml), se dejó en reposo a TA y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para conseguir 2-(isopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (25 mg, 38 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,8 (br s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,67 (br s, 1 H), 6,61 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 418,2 (M+H⁺).



Ejemplo 4: Una solución del **Ejemplo un C1** (0,15 g, 0,4 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,13 g, 0,57 mmol) en dioxano (4 ml) se roció con Ar, se trató con una solución de K₂CO₃ (0,11 g, 0,8 mmol) en agua (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir N-etil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina como una espuma naranja (0,106 g, 61 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,36-3,34 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 429,2 (M+H⁺).

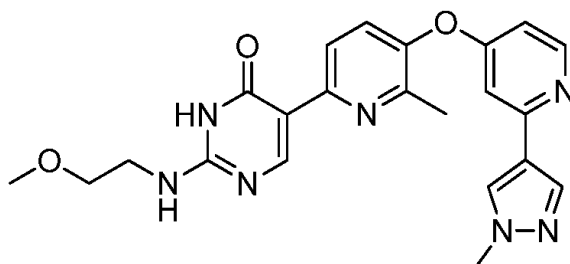
Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 1**, N-etil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,13 g, 0,3 mmol) y 48 % HBr (0,66 ml, 12 mmol) se combinaron para conseguir 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona como un sólido blanco (0,09 g, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,08 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,82 (br s, 1 H), 6,78 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 3,35-3,32 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 415,2 (M+H⁺).



Ejemplo 5: Una mezcla de Me₄tBuXPhos (0,018 g, 0,043 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,020 g, 0,022 mmol) en dioxano (1 ml) se roció con Ar, se calentó a 100 °C durante unos minutos, se trató con el **Ejemplo un C1** (0,16 g, 0,43 mmol), 4-metil-1H-imidazol (0,1 g, 1,3 mmol) y K₃PO₄ (0,18 g, 0,86 mmol) y se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se

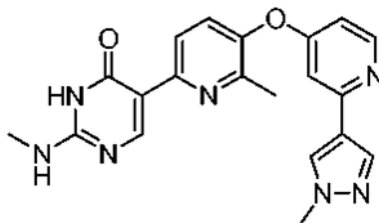
enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, los sólidos se retiraron mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, después con agua, después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró por secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir N-etil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanco (0,12 g, 67 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,49 (br s, 1 H), 7,42 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,36-3,34 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 418,2 (M+H⁺).

Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 1**, N-etil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,12 g, 0,29 mmol) y 48 % HBr (0,63 ml, 11,5 mmol) se combinaron para conseguir 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona como un sólido blanco (0,06 g, 51 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,60 (br s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,31-8,30 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,93 (br s, 1 H), 6,73 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1 H), 3,35-3,33 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 404,2 (M+H⁺).



Ejemplo 6: Una solución del **Ejemplo un C2** (0,15 g, 0,36 mmol) en DCM (5 ml) se trató por partes con mCPBA (0,11 g, 0,43 mmol), se agitó a TA durante una noche, se trató con 2-metoxietanoamina (0,6 ml) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con DCM (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró por secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 63 %), MS (ESI) *m/z*: 448,2 (M+H⁺).

Una solución de 4-metoxi-N-(2-metoxietil)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,10 g, 0,22 mmol) en ácido acético (5 ml) se trató con HBr (0,10 ml, 0,90 mmol), se calentó a 90 °C durante 4 h, se enfrió a TA y se enfrió con agua helada. La solución se trató con NaHCO₃ y NaCl, se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta secarse. El material se trató con MeCN (3 ml) y el sólido resultante se recolectó mediante filtración para conseguir 2-((2-metoxietil)amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (65 mg, 61 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,02 (br s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29-8,23 (m, 2 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,85 (br s, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,53-3,44 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 434,2 (M+H⁺).

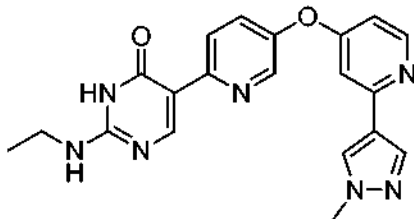


Ejemplo 7: Una solución del **Ejemplo un C2** (0,15 g, 0,357 mmol) en DCM (5 ml) se trató por partes con mCPBA (0,11 g, 0,43 mmol), se agitó a TA durante una noche, se trató con metilamina (2,0 M en THF, 3,6 ml, 7,2 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con DCM (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron hasta el secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 4-metoxi-N-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 70 %), MS (ESI) *m/z*: 404,2 (M+H⁺).

Una solución de 4-metoxi-N-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,10 g, 0,25 mmol) en ácido acético (5 ml) se trató con HBr (0,12 ml, 1,0 mmol) y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se enfrió con agua helada, se trató con NaHCO₃ y NaCl, y se extrajo con EtOAc (3x). Los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron hasta secarse, el material resultante se trató con MeCN (3 ml) y el sólido se recolectó mediante filtración para conseguir 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-

4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (52 mg, 53 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,26 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,70 (br s, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,85 (d, J = 4,7 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 390,2 ($M+H^+$).

5



Ejemplo 8: Una mezcla del **Ejemplo B1** (0,20 g, 0,51 mmol), **Ejemplo A5** (0,17 g, 0,51 mmol) y K_2CO_3 (0,21 g, 1,52 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se roció con Ar, se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,06 g, 0,051 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ durante 7 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO_3 satd., se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron hasta secarse y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hex) para obtener 5-(5-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-N-etil-4-metoxipirimidin-2-amina (90 mg, 50 %). MS (ESI) m/z : 358,1 ($M+H^+$).

10

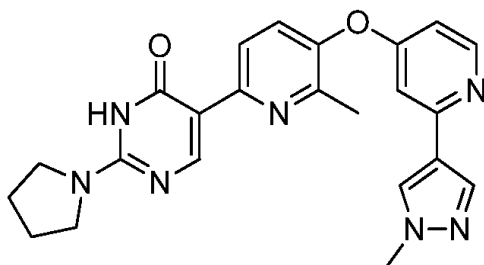
Una mezcla de 5-(5-((2-chloropiridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-N-etil-4-metoxipirimidin-2-amina (0,090 g, 0,25 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,060 g, 0,28 mmol), y K_2CO_3 (0,10 g, 0,76 mmol) in 5:1 dioxano/agua (6 ml) se roció con Ar, se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,03 g, 0,025 mmol), se roció de nuevo con Ar y se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ durante 7 h. La mezcla se enfrió a TA, se templó con NaHCO_3 , se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron hasta secarse y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener N-etil-4-metoxi-5-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (80 mg, 79 %), MS (ESI) m/z : 404,2 ($M+H^+$).

15

20

Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 7**, N-etil-4-metoxi-5-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,080 g, 0,20 mmol) se combinó con ácido acético (3 ml) y HBr (0,090 ml, 0,79 mmol) para conseguir 2-(etilamino)-5-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (40 mg, 51 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,12 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,43 (m, 2 H), 8,38 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,38 (br s, 1 H), 6,72 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,35 (m, 2 H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 390,2 ($M+H^+$).

25



30

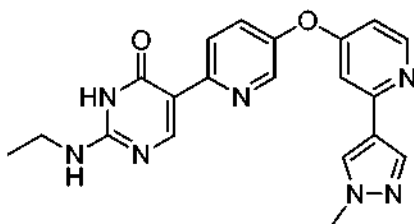
Ejemplo 9: Una solución del **Ejemplo un C2** (0,15 g, 0,36 mmol) en DCM (5 ml) se trató con mCPBA (0,11 g, 0,43 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con pirrolidina (0,5 ml) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se trató con NaHCO_3 satd., se extrajo con DCM (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron hasta secarse y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina (100 mg, 63 %), MS (ESI) m/z : 444,2 ($M+H^+$).

35

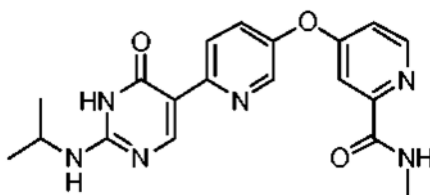
Una solución de 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina (0,1 g, 0,22 mmol) en ácido acético (3 ml) se trató con HBr (0,1 ml, 0,90 mmol) y se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ durante 6,5 h. La mezcla se enfrió a TA, se enfrió con agua helada, se neutralizó con NaHCO_3 hasta un pH = 8 y se extrajo con EtOAc (3x). Los combinados orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentró hasta el secado, se trató el material resultante con MeCN y el sólido se recolectó mediante filtración para conseguir el 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona (89 mg, 91 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,21 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,31 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,50 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,91 (m, 4 H); MS (ESI) m/z : 430,2 ($M+H^+$).

40

45

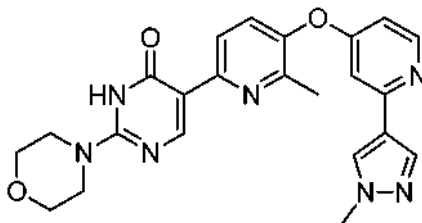


Ejemplo 10: Una mezcla del **Ejemplo un C3** (0,14 g, 0,33 mmol), e isopropil amina (3 ml, 35,0 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 días en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a TA, el sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró hasta el secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 2-(isopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (88 mg, 59 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 432,2 (M+H⁺).



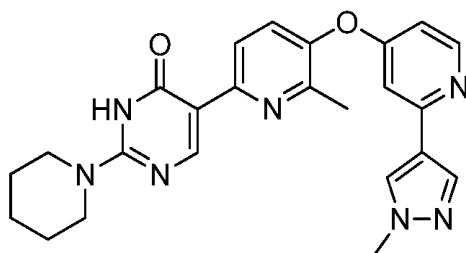
Ejemplo 11: Una suspensión de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,048 g, 0,059 mmol), KOAc (0,086 g, 0,879 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,186 g, 0,732 mmol), y 5-bromo-N-isopropil-4-metoxipirimidin-2-amina (0,144 g, 0,586 mmol) en dioxano (6 ml) se roció con Ar y se calentó a 90 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ adicional (0,048 g, 0,059 mmol), KOAc (0,086 g, 0,879 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,186 g, 0,732 mmol), se roció con Ar y se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con Pd(PPh₃)₄ (0,034 g, 0,029 mmol), **Ejemplo A6** (0,104 g, 0,293 mmol) y agua (1,5 ml), se roció con Ar, se calentó a 85 °C durante 18 h, después se enfrió a TA. La mezcla se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con EtOAc (4x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron hasta el secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc /DCM) para conseguir 4-((6-(2-(isopropilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)piridin-3-il)oxi)-N-metil-picolinamida (72 mg, 62 %), MS (ESI) *m/z*: 395,2 (M+H⁺).

Una solución de 4-((6-(2-(isopropilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)piridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida (0,072 g, 0,183 mmol) en DCE (10 ml) se trató con yodotrimetilsilano (0,497 ml, 3,65 mmol), se calentó a 50 °C durante 20 h, se trató con yodotrimetilsilano adicional (0,25 ml, 1,84 mmol) y se calentó a 60 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con DCM/THF (5:1) se lavó con NaHCO₃ satd., bisulfito sódico al 10 %, luego con salmuera. Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM/THF (5:1) (1x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron hasta el secado y se purificaron por TLC (EtOAc) de preparación para conseguir el 4-((6-(2-(isopropilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)piridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida (16 mg, 23 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,89 (br s, 1 H), 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,47 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 5,6, 2,6 Hz, 1 H), 6,74 (br s, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 381,2 (M+H⁺).



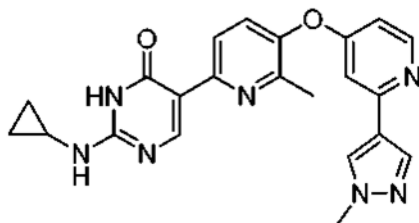
Ejemplo 12: Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 6**, se combinaron el **Ejemplo un C2** (0,15 g, 0,357 mmol), mCPBA (0,106 g, 0,428 mmol) y morfolino (0,5 ml, 5,78 mmol) para conseguir 4-(4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolino (127 mg, 77 %), MS (ESI) *m/z*: 460,2 (M+H⁺).

Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 6**, se combinaron 4-(4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolino (0,127 g, 0,276 mmol) y HBr (0,126 ml, 1,106 mmol) en ácido acético (3 ml) para conseguir el 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-morfolinopirimidin-4(3H)-ona (75 mg, 59 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,57 (br s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27-8,22 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,68-3,63 (m, 8 H), 2,36 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 446,2 (M+H⁺).



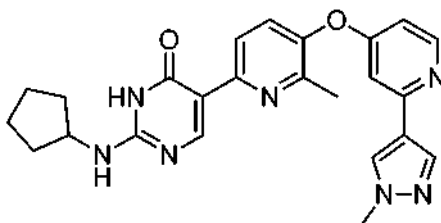
Ejemplo 13: Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 6**, se combinaron el **Ejemplo un C2** (0,15 g, 0,357 mmol), mCPBA (0,106 g, 0,428 mmol) y piperidina (0,6 ml, 6,07 mmol) para conseguir el 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidina (134 mg, 82 %), MS (ESI) m/z : 458,2 ($M+H^+$).

Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 6**, se combinaron 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidina (0,134 g, 0,293 mmol) y HBr (0,133 ml, 1,172 mmol) en ácido acético (3 ml) para conseguir el 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidina (103 mg, 79 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,33 (br s, 1 H), 8,71 (br s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,31-8,18 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,53 (br s, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,68 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,53 (m, 4 H); MS (ESI) m/z : 444,2 ($M+H^+$).



Ejemplo 14: Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 6**, se combinaron el **Ejemplo 2** (0,100 g, 0,238 mmol), mCPBA (0,070 g, 0,285 mmol) y ciclopropilamina (0,300 ml, 4,33 mmol) para conseguir el N-ciclopropil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (82 mg, 80 %). MS (ESI) m/z : 430,2 ($M+H^+$).

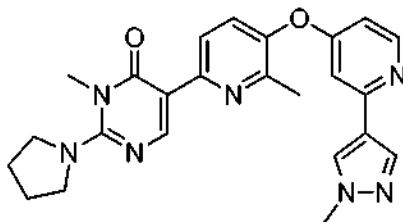
Una solución de N-ciclopropil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,082 g, 0,191 mmol) en ácido acético (2 ml) se trató con HBr (0,087 ml, 0,764 mmol) y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con hielo, se neutralizó con $NaHCO_3$ satd. y se extrajo con EtOAc (3x). Los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron hasta el secado, se trataron con MeCN, se sonicaron, se calentaron a casi la ebullición y se dejaron en reposo a TA durante una noche. El sólido resultante se recolectó mediante filtración. Los lavados acuosos combinados se filtraron, el sólido se lavó con agua, se secó y se combinó con el sólido aislado anteriormente para conseguir el 2-(ciclopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (35 mg, 44 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,09 (br s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,66 (br s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,73-2,68 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 0,75 (m, 2 H), 0,55-0,53 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 416,2 ($M+H^+$).



Ejemplo 15: Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 6**, se combinaron el **Ejemplo un C2** (0,100 g, 0,238 mmol), mCPBA (0,070 g, 0,285 mmol) y ciclopentilamina (0,400 ml, 4,04 mmol) para conseguir N-ciclopentil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (85 mg, 78 %), MS (ESI) m/z : 458,2 ($M+H^+$).

Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 6**, se combinaron N-ciclopentil-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,085 g, 0,186 mmol) y HBr (0,085 ml, 0,743 mmol) en ácido acético (2 ml) para conseguir el 2-(ciclopentilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (58 mg, 70 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,78 (br s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29-8,23 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,94 (br s, 1 H),

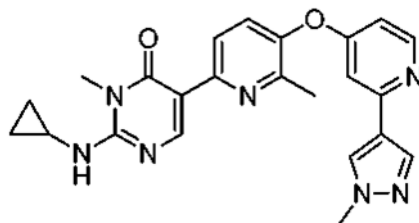
6,60 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1 H), 4,21-4,18 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,92-1,89 (m, 2 H), 1,68-1,64 (m, 2 H), 1,58-1,54 (m, 2 H), 1,49-1,40 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 444,2 ($M+H^+$).



5

Ejemplo 16: Una solución del **Ejemplo un C3** (0,087 g, 0,207 mmol) en pirrolidina (1,75 ml, 21,31 mmol) se calentó a 100 °C en un matraz sellado durante una noche, se enfrió a TA, se concentró hasta el secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc, MeOH/DCM). El material se trató con MeCN, se sonicó y el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó para conseguir el 3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona (62 mg, 67 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,65 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,60 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,58 (m, 4 H), 3,45 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,87 (m, 4 H); MS (ESI) m/z : 444,2 ($M+H^+$).

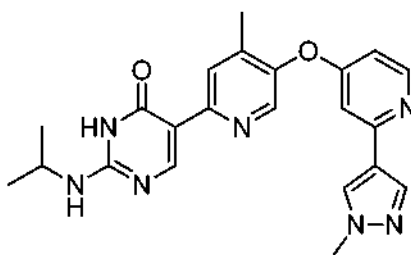
10



15

Ejemplo 17: Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 16**, se combinaron el **Ejemplo un C3** (0,087 g, 0,207 mmol) y ciclopropilamina (1,5 ml, 21,65 mmol) para conseguir el 2-(ciclopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (49 mg, 55 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,70 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,29-8,25 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,60 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 2,88-2,87 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 0,77-0,71 (m, 2 H), 0,65-0,61 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 430,2 ($M+H^+$).

20



25

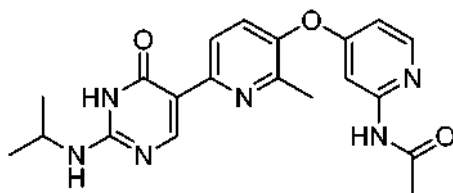
Ejemplo 18: Una solución del **Ejemplo B3** (0,13 g, 0,44 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con el **Ejemplo A3** (0,09 g, 0,26 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,03 g, 0,026 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,036 g, 0,26 mmol) en agua (1 ml) y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua, se extrajo con EtOAc (2x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron hasta el secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir el N-isopropil-4-metoxi-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (55 mg, 49 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,69 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 5,7$ Hz, 2,5 Hz, 1 H), 4,15-4,12 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,175 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 432,2 ($M+H^+$).

30

35

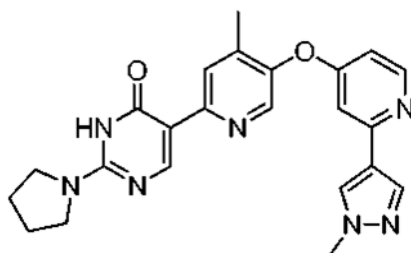
Utilizando el procedimiento del **Ejemplo 3**, se combinaron N-isopropil-4-metoxi-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,053 g, 0,12 mmol) y HBr (0,2 ml) en ácido acético (3 ml) para conseguir el 2-(isopropilamino)-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (0,03 g, 59 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,34 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,63 (br s, 1 H), 6,58 (dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz, 1 H), 4,09-4,07 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 1,16 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 418,2 ($M+H^+$).

40



Ejemplo 19: Una solución del **Ejemplo un C4** en dioxano (3 ml) se trató con acetamida (0,06 g, 1,0 mmol), Cs₂CO₃ (0,11 g, 0,34 mmol), X-Phos (0,03 g, 0,077 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,03 g, 0,034 mmol) y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, los sólidos se retiraron mediante filtración a través de tierra de diatomeas, se lavaron con EtOAc y el filtrado se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró hasta el secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir el N-(4-((6-(2-(isopropilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (60 mg, 36 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,56 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,44-7,18 (br m, 1 H), 6,63 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 409,2 (M+H⁺).

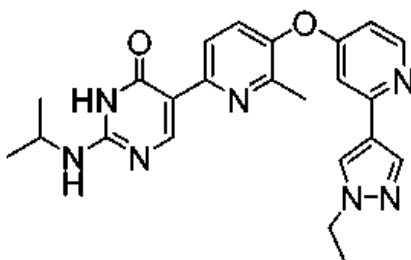
Una solución de N-(4-((6-(2-(isopropilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (0,05 g, 0,12 mmol) en DCE (3 ml) se trató con TMS-I (0,5 ml, 3,67 mmol) y se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con un 10 % de Na₂S₂O₃ y 1:1 de THF/ EtOAc, se agitó durante unos minutos, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron hasta el secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/ EtOAc) para conseguir el N-(4-((6-(2-(isopropilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (0,018 g, 37 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,79 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,47-7,46 (m 1 H), 6,64 (br s, 1 H), 6,58 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1 H), 4,03-3,99 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 395,2 (M+H⁺).



Ejemplo 20: Una suspensión del **Ejemplo A4** (0,25 g, 0,64 mmol), el **Ejemplo B2** (0,22 g, 0,78 mmol), y K₂CO₃ (0,27 g, 2,0 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se roció con Ar, se trató con Pd(PPh₃)₄ (0,070 g, 0,061 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con EtOAc (4x) y los combinados orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se concentraron hasta el secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir el 4-metoxi-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina-2-il)-2-(metil-tio)pirimidina (0,28 g, 99 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,89 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 421,1 (M+H⁺).

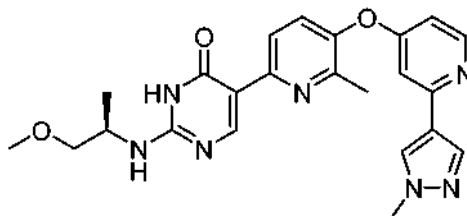
Una solución de 4-metoxi-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridina-2-il)-2-(metil-tio)pirimidina (0,28 g, 0,67 mmol) en DCM (10 ml) se trató con mCPBA (0,20 g, 0,80 mmol), se agitó a TA durante 3 h, se trató con pirrolidina (0,50 ml, 6,1 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con DCM (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se concentraron hasta el secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir el 4-metoxi-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina (0,19 g, 64 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,55 (s, 5 H), 2,18 (s, 3 H), 1,93-1,92 (m, 4 H); MS (ESI) m/z: 444,2 (M+H⁺).

Una solución de 4-metoxi-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina (0,19 g, 0,43 mmol) en ácido acético (2,5 ml) se trató con HBr (48 %, 0,10 ml, 1,8 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en hielo (10 g), se neutralizó con NaHCO₃ satd., y el sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y MeCN y se secó para conseguir el 5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina-4(3H)-ona (0,11 g, 58 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (bs, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60-6,58 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,50 (bs, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,91 (bs, 4 H); MS (ESI) m/z: 430,2 (M+H⁺).



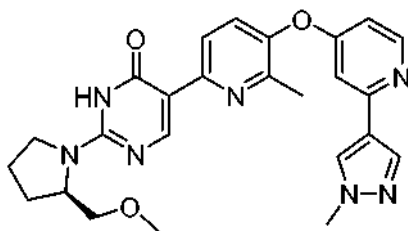
Ejemplo 21: Se combinaron el **Ejemplo un C4** (0,30 g, 0,778 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,19 g, 0,85 mmol), y carbonato potásico (0,32 g, 2,33 mmol) en la mezcla de dioxano:H₂O (4:1, 10 ml). La mezcla se roció con Ar y entonces se añadió (tetrakis(trifenilfosfina) Paladio(0) (0,090 g, 0,078 mmol). La mezcla se roció de nuevo con Ar y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se templó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x). El orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el 5-(5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-yl)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-N-isopropil-4-metoxipirimidin-2-amina (0,25 g, 72,2 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,95 (m, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 446,3 (M+H⁺).

Se disolvió el 5-(5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-yl)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-N-isopropil-4-metoxipirimidin-2-amina (0,25 g, 0,56 mmol) en AcOH (5 ml) y se añadió un 48 % de ácido bromhídrico (0,25 ml, 2,24 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se evaporó a alto vacío. El resto se trató con una solución de NaHCO₃ y la solución se extrajo con EtOAc (3x). El orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El resto se trató con MeCN caliente. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el 5-(5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-yl)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-2-(isopropilamino)pirimidin-4(3H)-ona (185 mg, 73,1 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,81 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z: 432,2 (M+H⁺).



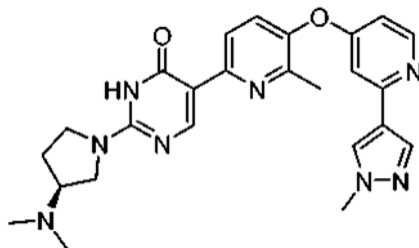
Ejemplo 22: Se disolvió el **Ejemplo un C2** (0,15 g, 0,36 mmol) en DCM (5 ml) y luego se añadió por partes mCPBA (0,11 g, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas. Se añadió (S)-(+)-1-metoxi-2-propilamina (0,45 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se templó con una solución de NaHCO₃ y la solución se extrajo con DCM (2x). El orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el bruto. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el (R)-4-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (98 mg, 59,5 % de rendimiento), MS (ESI) m/z: 462,2 (M+H⁺).

Se disolvió el (R)-4-metoxi-N-(1-metoxipropan-2-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (98 mg, 0,21 mmol) en AcOH (3 ml) y se añadió entonces ácido bromhídrico (0,1 ml, 0,85 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla se concentró y el resto se trató con una solución de NaHCO₃. La solución se extrajo con EtOAc (3x). El orgánico se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el bruto. El bruto se trató con MeCN y mantuvo a TA. El sólido se filtró y se lavó con MeCN y se secó al vacío para obtener (R)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (67 mg, 59,2 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,85 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,75 (br s, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,38 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: 448,2 (M+H⁺).



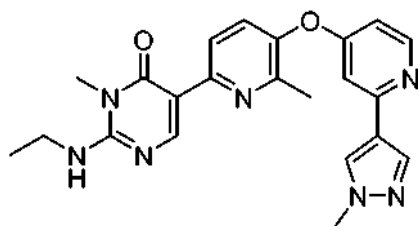
Ejemplo 23: Se disolvió el **Ejemplo un C2** (0,10 g, 0,24 mmol) en DCM (5 ml) y entonces se añadió por partes mCPBA (60 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (0,28 g, 2,38 mmol) y después se agitó la mezcla a TA durante una noche. La mezcla se templó con una solución de NaHCO₃ y la solución se extrajo con DCM (2x). El orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el bruto. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el (R)-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidina (96 mg, 83 % de rendimiento), MS (ESI) *m/z*: 488,3 (M+H⁺).

Se disolvió el (R)-4-metoxi-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidina (96 mg, 0,20 mmol) en AcOH (3 ml) y entonces se añadió ácido bromhídrico al 48 % (0,1 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla se concentró y el resto se trató con una solución de NaHCO₃. La solución se extrajo con EtOAc (3x) y el orgánico se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un bruto. El material se trató con éter y se sonicó. El sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener (R)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (58 mg, 60,1 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,15 (br s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (br s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,52-3,40 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 1,95 (br d, J = 27,5 Hz, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 474,3 (M+H⁺).

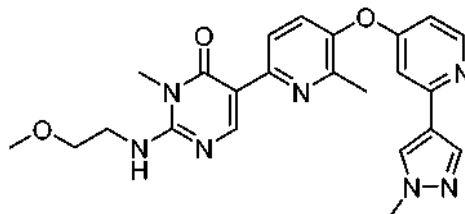


Ejemplo 24: Se disolvió el **Ejemplo un C2** (0,10 g, 0,24 mmol) en DCM (5 ml) y luego se añadió mCPBA (60 g, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2,5 horas. Se añadió (3S)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina (0,27 g, 2,37 mmol) y entonces la mezclas agitó a TA durante una noche. La mezcla se templó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM (2x). El orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un bruto. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el (S)-1-(4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (100 mg, 86 % de rendimiento), MS (ESI) *m/z*: 487,3 (M+H⁺).

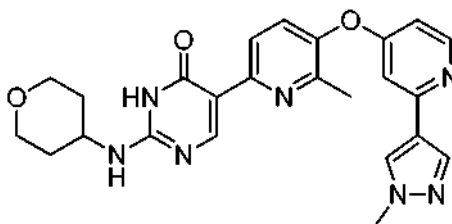
Se disolvió (S)-1-(4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,10 g, 0,21 mmol) en AcOH (3 ml) y después se añadió ácido bromhídrico al 48 % (0,1 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla se concentró y el resto se trató con una solución de NaHCO₃. La solución se extrajo con EtOAc (3x) y el orgánico se lavó con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el bruto. El bruto se trató con MeCN caliente y mantuvo a TA. El sólido se filtró, se lavó con MeCN, y se secó al vacío para obtener (S)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (62 mg, 62,8 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,73 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29 (m, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,74 (m, 2 H), 3,44 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,22 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,18 (s, 6 H), 2,11 (m, 1 H), 1,77 (m, 1 H) un protón se pierde; MS (ESI) *m/z*: 473,3 (M+H⁺).



Ejemplo 25: Se añadió a un vaso de microondas el **Ejemplo un C3** (0,11 g, 0,26 mmol) y luego se añadieron 2,0 M de etilamina en THF (10 ml, 20,00 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 días. La mezcla se concentró para obtener el bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener 2-((etilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (90 mg, 82 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,69 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 8,29 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,30 (br s, 1 H), 6,68 (br s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,45 (m, 2 H), 3,36 (s, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 418,2 (M+H⁺).

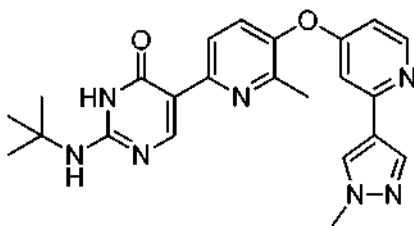


Ejemplo 26: Se añadió a un vaso de microondas el **Ejemplo un C3** (0,11 g, 0,26 mmol) y luego se añadió 2-metoxietilanoamina (3 ml, 34,5 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 días. La mezcla se concentró para obtener el bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el 2-((2-metoxietil)amino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (98 mg, 84 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,28 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,57 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,64 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,56-3,54 (m, 4 H), 3,37 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 448,2 (M+H⁺).



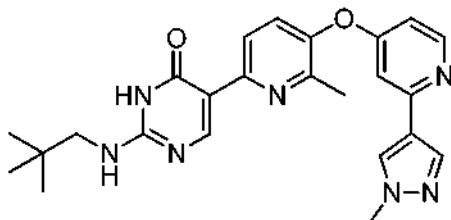
Ejemplo 27: Una solución del **Ejemplo un C2** (0,200 g, 0,476 mmol) en DCM (5 ml) se trató con mCPBA (0,141 g, 0,571 mmol), se agitó a TA durante 3 h, se trató con hidrocloreuro de 4-aminotetrahidropirano (0,524 g, 3,81 mmol) y TEA (0,530 ml, 3,81 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Se añadieron hidrocloreuro de 4-aminotetrahidropirano (0,524 g, 3,81 mmol) y TEA (0,530 ml, 3,81 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a TA durante 24 h adicionales. La mezclase concentró hasta el secado, se transfirió a un vaso sellado con DMF (10 ml), se trató con hidrocloreuro de 4-aminotetrahidropirano (0,524 g, 3,81 mmol) y TEA (0,530 ml, 3,81 mmol) adicionales y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, los sólidos se retiraron mediante filtración y se lavó con DCM. El filtrado se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con DCM (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con un 5 % de LiCl (3x), luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró hasta el secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir el 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina (125 mg, 56 %), MS (ESI) *m/z*: 474,2 (M+H⁺).

Una solución de 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0,125 g, 0,264 mmol) en DCE (3 ml) se trató con TMS-I (1,078 ml, 7,92 mmol), se calentó a 60 °C durante 5 h, entonces se enfrió a TA y se agitó durante una noche. La mezcla se trató con un 10 % de Na₂S₂O₃ y 1:1 THF/EtOAc, se agitó durante 0,5 h, se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró hasta el secado. El material se trató con MeCN, se calentó hasta casi el reflujo y se dejó en reposo a TA durante el fin de semana. El sólido se retiró mediante filtración, el filtrado se concentró hasta el secado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/ EtOAc). El material resultante se trató con un 10 % de MeOH/DCM, se filtró para retirar los sólidos y se concentró hasta el secado para conseguir 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona (7,7 mg, 6 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,96 (br s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,29-8,24 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,00 (br s, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 3,87-3,80 (m, 5 H), 3,39 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,85 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 460,2 (M+H⁺).



Ejemplo 28: Una solución del **Ejemplo un C2** (0,100 g, 0,238 mmol) en DCM (5 ml) se trató con mCPBA (0,059 g, 0,238 mmol), se agitó a TA durante 2 h se trató con t-butilamina (0,4 ml, 3,81 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Se añadió t-butilamina (0,4 ml, 3,81 mmol) adicional y la mezcla se agitó a TA durante 24 h adicionales. La mezcla se concentró hasta el secado, se transfirió a un vaso sellado con DMF (5 ml), se trató con t-butilamina (0,4 ml, 3,81 mmol) adicional y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, los sólidos se retiraron mediante filtración y se lavaron con DCM. El filtrado se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con DCM (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con un 5 % de LiCl (3x), luego con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró hasta el secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir N-(tert-butyl)-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (69 mg, 65 %), MS (ESI) *m/z*: 446,3 (M+H⁺).

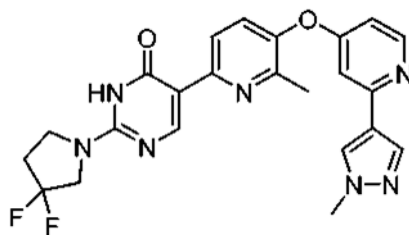
Una solución de N-(tert-butyl)-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,069 g, 0,155 mmol) en ácido acético (1,5 ml) se trató con HBr (48 % aq, 0,071 ml, 0,623 mmol) y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se retiró del calor, se trató con hielo y EtOAc, se neutralizó con NaHCO₃ satd. se extrajo con 1:1 EtOAc/THF (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta el secado. El material resultante se trató con MeCN, se calentó a casi el reflujo y se le dejó en reposo a TA durante una noche. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró hasta el secado y se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM, y luego con MeOH/ EtOAc) para conseguir 2-(tert-butilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (11 mg, 15 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,59 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,27-8,22 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 6,1, 2,6 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 432,2 (M+H⁺).



Ejemplo 29: Una solución de 2,2,2-trimetilacetamida (1,0 g, 9,89 mmol) en THF (100 ml) se trató lentamente con LiAlH₄ (2,0 M in THF, 14,83 ml, 29,7 mmol) y se agitó a TA bajo Ar durante una noche. La mezcla se enfrió lentamente con agua (1,125 ml), un 20 % de KOH (1,125 ml) y agua (2,25 ml), se agitó vigorosamente durante 10 min, se trató con Na₂SO₄, los sólidos se retiraron mediante filtración a través de celita y la placa del filtro se lavó con THF. El filtrado se trató con 1 M HCl in MeOH (15 ml) y se concentró hasta el secado para conseguir el hidrocloreto de 2,2-dimetilpropan-1-amina (413 mg, 34 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,88 (br s, 2 H), 2,57 (s, 2 H), 0,93 (s, 9 H).

Una solución del **Ejemplo un C2** (0,100 g, 0,238 mmol) en DCM (5 ml) se trató con mCPBA (0,059 g, 0,238 mmol), se agitó a TA durante 2 h, se trató con hidrocloreto de 2,2-dimetilpropan-1-amina (0,410 g, 3,32 mmol) y TEA (0,464 ml, 3,33 mmol) y se agitó a TA durante 5 días. La mezcla se trató con NaHCO₃ satd., se extrajo con DCM (3x) y los combinados orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró hasta el secado y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para conseguir-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-N-neo-pentilpirimidin-2-amina (81 mg, 74 %), MS (ESI) *m/z*: 460,3 (M+H⁺).

Una solución de 4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-N-neo-pentilpirimidin-2-amina (0,081 g, 0,176 mmol) en ácido acético (2 ml) se trató con HBr (48 % aq, 0,080 ml, 0,705 mmol), se calentó a 80 °C durante 6 h, entonces se enfriaron a TA durante una noche. La mezcla se trató con hielo y EtOAc, se neutralizó con NaHCO₃ satd., se extrajo con EtOAc (3x) y los combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron hasta el secado. El material se suspendió en MeCN, se calentó hasta casi el reflujo y se dejó en reposo a TA durante 3 h. El sólido resultante se recolectó mediante filtración para conseguir el 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(neopentilamino)pirimidin-4(3H)-ona (44 mg, 56 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,84 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 8,28-8,23 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,73 (br s, 1 H), 6,60 (dd, J = 5,1, 2,3 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,22 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 0,91 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 446,2 (M+H⁺).



Ejemplo 30: Se disolvió el **Ejemplo un C2** (0,10 g, 0,24 mmol) en DCM (5 ml) y luego se añadió mCPBA (60 mg, 0,24 mmol) por partes. La mezcla se agitó a TA durante 5 días (la reacción era muy lenta). La mezcla se transfirió a un vaso de microondas y se calentó a 40 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió con NaHCO₃ y se extrajo la solución con DCM (2x). El orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el bruto. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidina (80 mg, 70 % de rendimiento), MS (ESI) *m/z*: 480,2 (M+H⁺).

Una solución de 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-metoxi-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidina (0,080 g, 0,167 mmol) in AcOH (3 ml) se trató con ácido bromhídrico al 48 % (0,1 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y el resto se trató con NaHCO₃ y EtOAc. La mezcla se agitó a TA. El sólido se filtró y se lavó con agua, EtOAc, y se secó al vacío para obtener el 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (42 mg, 52,3 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (br s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 (br s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,58 (br s, 1 H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,96 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,76 (m, 2 H), 2,54 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), un protón se pierde; MS (ESI) *m/z*: 466,2 (M+H⁺).

Los siguientes ensayos demuestran que ciertos compuestos de la Fórmula I inhiben la actividad cinasa de la c-FMS cinasa, c-KIT cinasa, o PDGFRβ cinasa en ensayos enzimáticos y también inhiben la actividad de c-FMS cinasa en líneas celulares M-NFS-60 y THP-1. Las evaluaciones in vivo de ciertos compuestos de la Fórmula I también demuestran la inhibición de c-FMS en un modelo farmacodinámico o también presentaban eficacia en un modelo de implante peritibial, un modelo de glioma U-251 o GL-261, o en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama MDA-MB-231.

Ensayo de uFMS cinasa (Seq. ID No. 1)

La actividad de la c-FMS cinasa no fosforilada (uFMS, Seq ID No. 1) se determinó siguiendo la producción de ADP de la reacción de FNS cinasa con ATP y poli E4Y como sustratos mediante el acoplamiento del sistema piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por lo tanto la disminución a A340 nm) se controló por espectrometría continuamente. La mezcla de reacción (100 ml que contenía FMS (adquirido en Millipore) (10 nM), poliE4Y (1 mg/ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato cinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), NADH (0,28 mM) y ATP (500 μM) en 90 mM de tampón Tris que contenía un 0,2 % de octil-glucósido y un 1 % de DMSO, pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó mezclando el compuesto de ensayo diluido en serie con la mezcla de reacción anterior. La absorción a 340 nm se controló continuamente durante 4 horas a 30 °C en un lector de placas Synergy 2. La velocidad de reacción se calculó utilizando 3 a 4 h de marco de tiempo. El porcentaje de inhibición se obtuvo por comparación de la velocidad de la reacción con las de un control (es decir, en ausencia de un compuesto de ensayo). Los valores de la CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de porcentajes de inhibición determinados en un intervalo de concentraciones de inhibidor utilizando rutinas de software como se implementan en el paquete de software GraphPad Prism.

Secuencia de uFMS cinasa (de Y538-final) utilizada para la exploración (Seq ID No. 1)

YKYKQKPKYQ	VRWKIIESYE	GNSYTFIDPT	QLPYNEKWEF	
	PRNNLQFGKT	LGAGAFGKVV	EATAFGLGKE	
	DAVLKVAVKM	LKSTAHADK	EALMSELKIM	SHLGQHENIV
	NLLGACTHGG	PVLVITEYCC	YGDLLNFLRR	
	KAEAMLGPSL	SPGQDPEGGV	DYKNHLEKK	
	YVRRDSGFSS	QGVDTYVEMR	PVSTSSNDSF	SEQDLDKEDG
	RPLELRDLLH	FSSQVAQGMA	FLASKNCIHR	
	DVAARNVLLT	NGHVAKIGDF	GLARDIMNDS	
	NYIVKGNARL	PVKWMAPESE	FDCVYTVQSD	

VWSYGILLWE	IFSLGLNPYP	GILVNSKFYK	LVKDG YQMAQ	
	PAFAPKNIYS	IMQACWALEP	THRPTFQQIC	
	SFLQEQAQED	RRERDYTNLP	SSSRSGSGSGS	SSSELEEES
	SEHLTCCEQG	DIAQPLLQPN	NYQFC	

Ensayo de uKIT cinasa (Seq. ID No. 2)

La actividad de la c-KIT cinasa no fosforilada (uKIT, Seq. ID No. 2) se determinó siguiendo la producción de ADP a partir de la reacción de la KIT cinasa con ATP y poliE4Y como sustratos mediante el acoplamiento con el sistema piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por tanto la disminución a A340 nm) se controló por espectrofotometría continuamente. La mezcla de reacción (100 ml) que contenía la KIT no fosforilada (12 nM), poliE4Y (1 mg/ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato cinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM), NADH (0,28 mM) y ATP (2000 µM) en 90 mM de tampón Tris que contenía un 0,2 % de octil-glucósido y un 1 % de DMSO, pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó mezclando el compuesto de ensayo diluido en serie con la mezcla de reacción anterior. La absorción a 340 nm se controló continuamente durante 4 horas a 30 °C en un lector de placas Synergy 2 (BioTech). Las velocidades de reacción alrededor de 3 a 4 h de marco de tiempo se utilizaron para calcular el % de inhibición, a partir del cual se generaron los valores de la CI₅₀.

uKIT con fusión GST en el extremo N que se utilizó para la exploración (Seq. ID No. 2)

LGYWKIKGLV	QPTRLLEYL	EEKYEEHLYE	RDEGDKWRNK	
	KFELGLEFPN	LPYYIDGDVK	LTQSMAIRY	
	IADKHNMLGG	CPKERAIEISM	LEGAVDIRYG	VSRIAYSKDF
	ETLKVDFLSK	LPEMLKMFED	RLCHKTYLNG	
	DHVTHPDFML	YDALDVVLYM	DPMCLDAFPK	
	LVCFFKKRIFA	IPQIDKYLKS	SKYIWPLQGW	QATFGGGDHP
	PKSDLVPRHN	QTSLYKKAGS	AAAVLEENLY	
	FQGTYYKYLQK	PMYEVQWKVV	EEINGNNYVY	
	IDPTQLPYDH	KWEFPRNRLS	FGKTLGAGAF	GKVVEATAYG
	LIKSDAAMTV	AVKMLKPSAH	LTREALMSE	
	LKVLSYLGNH	MNIVNLLGAC	TIGGPTLVIT	
	EYCCYGDLLN	FLRRKRDSFI	CSKQEDHAEA	ALYKNLLHSK
	ESSCSDSTNE	YMDMKPGVSY	VVPTKADKRR	SVRIGSYIER
DVTPAIMEDD	ELALDLEDLL	SFSYQVAKGM	AFLASKNCIH	
	RDLAARNILL	THGRITKICD	FGLARDIKND	
	SNYVVKGNAR	LPVKWMAPEP	IFNCVYTFESD	VWSYGIFLWE
	LFSLGSSPYP	GMPVDSKFYK	MIKEGFRMLS	
	PEHAPAEMYD	IMKTCWDADP	LKRPTFKQIV	QLIEKQISES
	TNHIYSNLAN	CSPNRQKPVV		DHSVRINSVG
	STASSSQPLL	VHDDV		

Ensayo de PDGFRβ (uPDGFRβ) cinasa (Seq. ID No. 3)

La actividad de la PDGFRβ cinasa no fosforilada (PDGFRβ, Seq. ID No. 3) se determinó siguiendo la producción de ADP a partir de la reacción de la cinasa con ATP y poliE4Y como sustratos mediante el acoplamiento con el sistema piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (por ejemplo, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). En este ensayo, la oxidación de NADH (por tanto la disminución a A340 nm) se controló por espectrofotometría continuamente. La mezcla de reacción (100 ml) que contenía PDGFRβ (DeCode, 15,7 nM), poliE4Y (2,5 mg/ml), MgCl₂ (10 mM), piruvato cinasa (4 unidades), lactato deshidrogenasa (0,7 unidades), fosfoenol piruvato (1 mM) y NADH (0,28 mM) y ATP (500 µM) en 90 mM de tampón Tris que contenía un 0,2 % de octil-glucósido y un 1 % de DMSO, a pH 7,5. La reacción de inhibición comenzó mezclando el compuesto de ensayo diluido en serie con la mezcla de reacción anterior. La absorción a 340 nm se controló continuamente durante 4 horas a 30 °C en un lector de placas Synergy 2 o Polarstar Optima. La velocidad de reacción se calculó utilizando el marco de tiempo de 1,5 a 2,5 h. El porcentaje de inhibición se obtuvo por comparación de la velocidad de la reacción con las de un control (es decir, sin compuesto de ensayo). Los valores de la CI₅₀ se calcularon a partir de una serie de valores de porcentajes de inhibición determinados en un intervalo de concentraciones de inhibidor utilizando rutinas de software como se implementan en el paquete de software GraphPad Prism.

Secuencia de la u PDGFR β cinasa (restos 557-1106) utilizada para la exploración (Seq. ID No. 3)

QKKP RYEIRW	KVIE SVSSDG	HEYIYVDPMQ	LPYDSTWELP
RDQLVLGRTL	GSGAFGQVVE	ATAHGLSHSQ	ATMKVAVKML
KSTARSSKQ	ALMSELKIMS	HLGPHLNVVN	LLGACTKGGP
IYIITEYCRY	GDLVDYLHRN	KHTFLQHHSD	KRRPPSAELY
SNALPVGLPL	PSHVSLTGE	SDGGYMDMSK	DESVDYVPML
DMKGDVKYAD	IESSNYMAPY	DNYVPSAPER	TCRAT LINES
PVLSYMDLVG	FSYQVANGME	FLASKNCVHR	DLAARNVLIC
EGKLVKICDF	GLARDIMRDS	NYISKGSTFL	PLKWMAPESI
FNSLYTTLSL	VWSFGILLWE	IFTLGCTPYP	ELPMNEQFYN
AIKRGYRMAQ	PAHASDEIYE	IMQKCWEEKF	EIRPPFSQLV
LLLERLLGEG	YKKKYQQVDE	EFLRSDHPAI	LRSQARLPGF
HGLRSPDTS	SVLYTAVQPN	EGDNDYIPL	PDPKPEVADE
GPLEGSPSLA	SSTLNEVNTS	STISCDSPL	PQDEPEPEPQ
LELQVEPEPE L	LEQLPDGCP	APRAEAEDSF	

- 5 Utilizando los protocolos enzimáticos descritos anteriormente, se demostró que los compuestos de Fórmula I eran inhibidores en ensayos de medición de la actividad de cinasa de la uFMS cinasa, uKIT cinasa, o uPDGFR β cinasa, como se indica posteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividad de los compuestos de Fórmula I en ensayos enzimáticos de uFMS cinasa, uKIT cinasa, o uPDGFR β cinasa.

Ejemplo	uFMS	uKIT	uPDGFR β
1	+++	+	+
2	+++	+	+
3	++++	++	+
4	++	+	+
5	++	+	+
6	+++	++	+
7	++	++	+
8	+++	++	+
9	+++	+	+
10	++++	++	+
11	++	+	+
12	++	+	+
13	+++	+	+
14	++++	+	+
15	++++	++	++
16	++++	+	++
17	++++	+	+
18	++++	+++	+++
19	+++	++	++
20	+++	++	++
21	+++	+	+
22	+++	+	+

23	+++	+	+
24	++	+	+
25	+++	++	+
26	+++	+	+
27	+++	+	+
28	++++	+++	+++
29	++++	+++	++
30	+++	+	+
NT: No Ensayado; +: $Cl_{50} > 1 \mu M$; ++: $0,1 \mu M < Cl_{50} \leq 1 \mu M$; +++: $0,01 \mu M < Cl_{50} \leq 0,1 \mu M$; ++++: $Cl_{50} \leq 0,01 \mu M$			

Cultivo celular M-NFS-60

Se obtuvieron las células M-NFS-60 (nº de catálogo un CRL-1838) en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Manassas, VA). En resumen, las células se cultivaron en suspensión en medio RPMI 1640 suplementado con un 10 % de suero bovino fetal caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 0,05 mM de 2-mercaptoetanol, y 20 ng/ml de factor estimulante de colonias de macrófagos recombinante de ratón (M-CSF) a 37 °C, con un 5 % de CO₂, y un 95 % de humedad. Se dejó que las células se expandieran hasta alcanzar la saturación en cuyo punto se subcultivaron o se recolectaron para su uso en los ensayos.

Ensayo de proliferación celular en M-NFS-60

Una dilución en serie del compuesto de ensayo se distribuyó en una placa de 384 pocillos negros con el fondo transparente (Corning, Corning, NY). Se añadieron dos mil quinientas células por pocillo en 50 µl de medio de cultivo completo. Las placas se incubaron durante 67 h a 37 °C, un 5 % de CO₂, y un 95 % de humedad. Al final del periodo de incubación se añadieron 10 µl de una solución de 440 µM de resazurin (Sigma, St. Louis, MO) en PBS a cada pocillo y se incubó para 5 h adicionales a 37 °C, un 5 % de CO₂, y un 95 % de humedad. Las placas se leyeron en un lector Synergy2 (Biotek, Winooski, VT) utilizando una excitación de 540 nm y una emisión de 600 nm. Los valores de Cl_{50} se calcularon de una serie de valores de porcentaje de inhibición determinados a un intervalo de concentraciones de inhibidor utilizando las rutinas de software que se implementan en el paquete de software GraphPad Prism.

Cultivo celular de THP-1

Las células THP-1 (nº de catálogo TIB-202) se obtuvieron en la ATCC. En resumen, las células se cultivaron en RPMI 1640 suplementado con un 10 % de suero bovino fetal caracterizado, un 1 % de piruvato sódico, un 1 % de Penicilina-Estreptomicina-Glutamina (PSG) y 55 µM de 2-mercaptoetanol (Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 grados Celsius, un 5 % de CO₂, un 95 % de humedad. Se dejó que las células se expandieran hasta alcanzar un 70-95 % de confluencia en cuyo punto se subcultivaron o recolectaron para su uso en los ensayos.

Ensayo ELISA fosfo-FMS

Una dilución en serie del compuesto de ensayo se diluyó 1:100 en medio de ensayo (RPMI 1640 suplementado con un 10 % de suero bovino fetal caracterizado) en una placa de 96 pocillos negros con el fondo transparente (Corning, Corning, NY). En una placa de 96 pocillos negros con el fondo transparentes distinta, se añadieron ciento cincuenta mil células THP-1 por pocillo en 100 µl de medio de ensayo. Cincuenta microlitros de compuesto diluido se añadió entonces a las células. Las placas se incubaron durante 4 horas a 37 grados Celsius, un 5 % de CO₂, un 95 % de humedad. Al final del periodo de incubación, las células se estimularon con 50 µl de una solución de 100 nM de M-CSF humano recombinante (nº de catálogo 216-MC, R&D Systems, Minneapolis, MN) en medio de ensayo y se incubó la placa durante 5 minutos a 37 grados Celsius, un 5 % de CO₂, 95 % de humedad. Se prepararon los lisados y se utilizaron para llevar a cabo el fosfo-FMS ELISA como se describe por el fabricante (nº de catálogo NYC3268, R&D Systems, Minneapolis, MN). Se utilizó el GraphPad Prism para calcular los valores de la Cl_{50} obtenidos de los datos generados en el ensayo ELISA.

Ensayo de fosfatasa ácida resistente al tartrato de osteoclastos

Una dilución en serie del compuesto de ensayo se distribuyó en una placa de 384 pocillos negros con el fondo transparente (Nalge Nunc International, Rochester, NY). El compuesto se diluyó con la adición de medio DMEM suplementado con un 10 % de suero bovino fetal caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA). El compuesto diluido se transfirió a una placa de 384 pocillos negros con el fondo transparente. Se añadieron dos mil quinientos precursores de osteoclastos (Lonza, Walkersville, MD) por pocillo en medio de cultivo que contenía el ligando kappa-beta del

factor nuclear del activador del receptor (RANKL) y M-CSF (R&D Systems, Minneapolis, MN). Las placas se incubaron durante 7-14 días a 37 grados Celsius, un 5 % de CO₂, y un 95 % de humedad para permitir la diferenciación de los precursores de osteoclastos. Al final del periodo de incubación, se transfirieron 10 µl de sobrenadante de cada pocillo a una placa de 384 pocillos transparentes. Se determinó la actividad de fosfatasa resistente a tartrato en las muestras de sobrenadante utilizando un kit de ensayo de fosfatasa ácida (Sigma, St. Louis, MO). La absorbancia se midió a 550 nm utilizando un lector de placas. Los datos se analizaron utilizando el software Prism (Graphpad, San Diego, CA) para calcular los valores de la CI₅₀.

Se demostró que los compuestos de Fórmula I eran inhibidores funcionales en uno o más ensayos celulares descritos anteriormente, como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2. Efectos inhibidores de los compuestos de Fórmula I en células M-NFS-60, THP-1 y osteoclastos

Ejemplo	Proliferación celular de M-NFS-60	Ensayos de Osteoclastos	Inhibición de pFMS en células THP-1
1	+++	+++	+++
2	++	+++	NT
3	++++	+++	++++
4	+	++	NT
5	+	++	NT
6	++	+++	NT
7	+	++	NT
8	+++	++	NT
9	+++	+++	+++
10	++++	++++	+++
11	++	+++	NT
12	++	+++	NT
13	+++	+++	+++
14	+++	+++	+++
15	++++	++++	+++
16	++++	++++	+++
17	+++	++++	+++
18	++++	++++	++++
19	++	+++	NT
20	+++	++++	+++
21	+++	+++	+++
22	+++	++++	++
23	+++	+++	NT
24	++	++	NT
25	+++	+++	+++
26	+++	+++	+++
27	++	+++	++
28	+++	+++	+++
29	+++	+++	+++
30	++	+++	+++
NT: No Ensayado; +: CI ₅₀ > 1 uM; ++: 0,1 uM < CI ₅₀ ≤ 1 uM; +++: 0,01 uM < CI ₅₀ ≤ 0,1 uM; ++++: CI ₅₀ ≤ 0,01 uM			

Mediciones de actividad in vivo**Análisis de producción de ARNm de cFOS en c-FMS en un modelo farmacodinámico de bazo de ratón**

- 5 Para examinar la modulación in vivo de actividad de FMS por los compuestos de Fórmula I, las muestras de bazo de ratones DBA/1 hembras se recolectaron y analizaron en cuanto a la producción estimulada por M-CSF de ARNm de cFOS. En resumen, ratones Taconic DBA/1BO J Bom Tac hembras de seis a siete semanas de edad se trataron con una única dosis oral (por sonda gástrica) del vehículo o el compuesto. Se recolectaron las muestras de suero y bazo de cuatro ratones en cada punto de tiempo de 2, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas tras la dosificación. Quince minutos antes
- 10 de la eutanasia, se inyectó IV a todos los ratones 1 µg (100 µl de volumen fijo) de M-CSF. El M-CSF, Factor estimulante de colonias de macrófago de ratón recombinante (homodímero de 36,4 kDa, ≥ 98 % de pureza) se obtuvo en Gibco. Todos los procedimientos que se llevaron a cabo en este experimento se realizaron en cumplimiento de todas las leyes, regulaciones y directrices de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Los niveles de ARNm de cFOS en los extractos de bazo se determinaron utilizando un kit de PCR de transcriptasa inversa de Life Technologies. Los niveles en plasma de los inhibidores de FMS se determinaron por análisis de espectrometría de masas. El grado de inhibición de FMS era correlativo con la cantidad de disminución observada en los niveles de ARNm de cFOS en las muestras de bazo de los animales tratados en comparación con el vehículo.

20 En este modelo, los Ejemplos 3, 9 y 10 conseguían ≥ 70 % de inhibición de los niveles de ARNm de cFOS a las 8 h después de la dosis de 30 mg/kg.

Modelo de implante peritibial PC-3 de metástasis de cáncer de huesos

- 25 Para evaluar la actividad anti-cáncer in vivo de los compuestos de Fórmula I, se empleó el modelo no invasivo de hueso del modelo de inyección peritibial PC-3M-luc. En resumen, las células PC-3 M-luc se obtuvieron en Xenogen Corporation (Caliper Life Sciences) y se expandieron utilizando medio MEM modificado con L-glutamina (Cell Gro® nº 10-045-CV) suplementado con un 10 % de suero bovino fetal, un 1 % de penicilina-estreptomicina-glutamina, un 1 % de aminoácidos no esenciales, y un 1 % de vitaminas MEM en una atmósfera con un 5 % de CO₂ a 37 °C. Se obtuvieron ratones desnudos machos de 7 semanas de edad (Crl:NU-Foxn1nu) en Charles River Laboratories. Se
- 30 implantaron en los ratones de ensayo por vía peritibial el Día 0 1×10^6 células/ratón (0,1 ml) utilizando una jeringa de insulina con una aguja de calibre 28 fija. La aguja se insertó en el corvejón entre la tibia y la fíbula hasta que el bisel de la aguja alcanzaba aproximadamente medio camino entre la rodilla y el corvejón. Los tratamientos comenzaron el Día 0. Se dosificaron los animales por sonda oral dos veces al día durante la duración del estudio. Todos los procedimientos que se llevaron a cabo en este experimento se llevaron a cabo en cumplimiento de todas las leyes, regulaciones y directrices de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Cuando el tumor primario alcanzaba
- 35 aproximadamente los 800 mg de tamaño, se llevó a cabo la micro-CT ex vivo en las muestras de extremidad posterior que albergaban fijado el tumor utilizando un escáner micro-CT para pequeños animales GE RS150 utilizando los siguientes ajustes:

- 40 Voltaje del tubo de rayos X = 60 kVp
Corriente del tubo de rayos X = 25 mA
Tiempo de exposición = 20 ms
Número de imágenes = 500
Ángulo de incremento entre imágenes = 0,4 °
- 45 Número de medias por imagen = 2
Método de adquisición = Parker

Entonces se construyeron las imágenes a alta resolución (100 micrómetros; isotrópico). Las representaciones del volumen de isosuperficie se utilizaron para delinear las lesiones en las extremidades posteriores. Se utilizó una constante de umbral para producir la representación de la isosuperficie entre diferentes sitios y muestras anatómicas. Las lesiones en la extremidad trasera se valoraron con valores de 0, 1, 2, 3, o 4 basándose en una evaluación cualitativa del tamaño de la lesión como se define por:

- 55 0: Hueso normal
1: Lesiones mínimas Algunas rugosidades de la isosuperficie. Pequeñas áreas de resorción ósea aparente.
2: Leves. Lesiones más numerosas. Rugosidad significativa de la isosuperficie. Lesiones de espesor completo aparentes.
3: Moderadas. Lesiones de espesor completo mayores y más numerosas.
4: Marcadas. Muchas lesiones de espesor completo, grandes. Distorsión significativa de la estructura restante.
- 60 Pérdida de hueso marcada.

Se evaluó el Ejemplo 10 en este modelo a una dosis oral de 30 mg/kg administrada dos veces al día durante 39 días y se demostró un beneficio positivo con una puntuación de la lesión de 2 en comparación con una puntuación de la lesión de 4 en los animales tratados con vehículo.

Implante de U251 intra-cerebro-ventricular en ratones

Para evaluar la actividad anti-cáncer in vivo de los compuestos de Fórmula I en combinación con radiación fraccionada, localizada de la cabeza, se empleó un modelo de carcinoma de glioma humano (Luc) con U251-luc en ratones hembras nu/nu de cría no estandarizada. En resumen, las células U251 se obtuvieron en la ATCC y se alteraron para expresar luciferasa. Se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con un 10 % de FBS y un 1 % de PSG. El ambiente de cultivo se mantuvo en una incubadora con una atmósfera con un 5 % de CO₂ a 37 °C. Se utilizaron ratones desnudos Harlan hembras (Hsd:AthymicNude-Foxlnu) de 8-9 semanas de edad en este estudio. Se implantaron intracranealmente a los animales de ensayo células U251-luc (LucmCherry). En resumen, se inyectó a los animales por vía subcutánea 5 mg/kg de carprofeno y se anestesiaron utilizando un 2 % de isoflurano en aire. Los animales se aseguraron entonces en un marco estereotáxico (ASlinstruments, Inc.) y se perforó un agujero de 2 mm en el lateral derecho, 1 mm anterior a la sutura coronal. La suspensión celular (almacenada en hielo húmedo) se mezcló completamente y se cargó en una jeringa de 50 µl. La aguja de la jeringa se centró sobre el agujero de trepanación y se bajó 3 mm en el cerebro y se retiró 1 mm para formar un "reservorio" para el depósito de la suspensión celular. Entonces se inyectaron 10 µl de la suspensión celular (1 x 10⁶ células/ratón) lentamente en el tejido cerebral. La progresión tumoral se siguió por la creación de imágenes bioluminiscentes in vivo llevada a cabo utilizando un sistema de creación de imágenes ópticas IVIS 50 (Xenogen Alameda, CA). Las imágenes de bioluminiscencia se adquirieron a intervalos periódicos para la estimación de la carga tumoral. Todos los procedimientos que se llevaron a cabo en este experimento se realizaron en cumplimiento de todas las leyes, regulaciones y directrices de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). El tratamiento comienza cuando la señal de bioluminiscencia media cerebral para todos los grupos del experimento era ~ 1,3 x 10⁹ fotones/s (normalmente 9 días después del implante). Todos los ratones recibieron 2 Gy de radiación cada día durante cinco días consecutivos con un irradiador RS-2000 RadSource. Adicionalmente, los ratones recibieron el compuesto de ensayo dosificado por sonda oral u opcionalmente con la coadministración de bevacizumab por inyección en la vena de la cola. Las imágenes de bioluminiscencia se adquirieron en general los días 8, 10, 14, 17, 21, 22, 24, 28 y 35 después del implante para la estimación de la carga tumoral. Para cada medición, cada uno de los ratones se inyectó por vía subcutánea con 150 mg/kg de D-Luciferina (Promega) y se crearon las imágenes 10 minutos después de la inyección. Las imágenes se analizaron utilizando el software Living Image (Xenogen, Alameda, CA). La señal BLI en el cerebro se calcula con un área ROI fija para estimar la carga tumoral. La señal BLI media para cada grupo se compara con el vehículo de control para determinar el beneficio terapéutico. Veintiocho días después del primer tratamiento con radiación los ratones se sometieron a eutanasia, mediante sobre-exposición a dióxido de carbono, para la recolección de sangre y el cerebro. Se recolectó la sangre completa mediante punción cardíaca terminal y se colocó en tubos Microtainer® con EDTA. Los cerebros se extirparon y se colocaron en formalina tamponada neutra al 10 %.

Modelo de implante intracraneal GL261

Para evaluar la actividad anti-cáncer in vivo de los compuestos de Fórmula I, se empleó un implante intracraneal de GL261-luc2 de glioma murino. En resumen, las células GL261-luc2 se obtuvieron en Caliper Life Sciences, Inc y se expandieron en Medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que estaba suplementado con un 10 % de FBS y un 1 % de PSG. El ambiente de cultivo se mantuvo en una incubadora en una atmósfera con un 5 % de CO₂ a 37 °C. A continuación de la expansión, se re-suspendieron las células utilizando medio libre de suero para generar una concentración de 1 x 10⁶ células/ml. Se implantaron a hembras C57BL/6J-Tyrc-2/J de seis a siete semanas de edad de Jackson Labs intracranealmente las células GL261-luc2 el Día 0. Para la implantación quirúrgica aséptica, se inyectó carprofeno a 5 mg/ml por vía subcutánea a los animales, se anestesiaron utilizando un 2 % de isoflurano en aire. Los animales se aseguraron entonces en un marco estereotáxico (ASlinstruments, Inc.) y se perforó un agujero de 2 mm en el lateral derecho, 1 mm anterior a la sutura coronal. La suspensión celular (almacenado en hielo húmedo) se mezcló completamente y se cargó en una jeringa de 50 µl. La aguja de la jeringa se centró sobre el agujero de la trepanación y se bajó 3 mm en el cerebro y se retrajo 1 mm para formar un "reservorio" para el depósito de la suspensión celular, entonces se inyectaron 10 µl de la suspensión celular (1 x 10⁶ células/ratón) lentamente en el tejido cerebral. La progresión tumoral se siguió por la creación de imágenes de bioluminiscencia in vivo utilizando un sistema de creación de imágenes ópticas IVIS 50 (Xenogen, Alameda, CA). Las imágenes de bioluminiscencia se adquirieron a intervalos periódicos para la estimación de la carga tumoral. Se inyectaron a cada ratón por vía intraperitoneal (IP) 150 mg/kg de D-luciferina y se crearon las imágenes en posición de pronación 10 minutos después de la inyección. Se utilizó un compartimento medio y pequeño del chip CCD, y se ajustó el tiempo de exposición (de 10 segundos a 1 minuto) para obtener al menos varios cientos de recuentos de los tumores y evitar la saturación del chip CCD. Las imágenes se analizaron utilizando el software Living Image (Xenogen, Alameda, CA). Cada señal única se rodeó con un círculo manualmente y se marcó con el grupo y el número del ratón. Los tratamientos comenzaron con el sondaje oral del compuesto de ensayo cuando la señal de bioluminiscencia cerebral media de todos los grupos en el experimento era de 280 x 10⁶ fotones/s. Todos los experimentos que se llevaron a cabo en este experimento se realizaron en cumplimiento de todas las leyes, regulaciones y directrices de los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

Al final del estudio se sometieron a eutanasia todos los ratones mediante sobre-exposición a dióxido de carbono para la recolección de sangre y del cerebro. Se recolectó la sangre completa mediante punción cardíaca terminal y se colocó en tubos Microtainer® con EDTA. Los cerebros se extirparon y se colocaron en formalina tamponada

neutra al 10 %.

Estudio de xenoinjerto con MDA-MB-231

- 5 Para evaluar la actividad anti-cáncer de los compuestos de Fórmula I, se empleó un xenoinjerto de carcinoma de mama humano MDA-MB-231-luc-D3H2LN. En resumen las células MDA-MB-231-luc-D3H2LN se obtuvieron en Xenogen y se expandieron en Medio Mínimo Esencial (MEM) con EBSS que se modificó con un 1 % de L-glutamina y se suplementó con un 10 % de FBS, un 1 % de PSG, un 1 % de aminoácidos no esenciales, y un 1 % de piruvato sódico. El ambiente de cultivo se mantuvo en una incubadora con una atmósfera con un 5 % de CO₂ a 37 °C. Las
10 células se recolectaron y se re-suspendieron utilizando un 50 de medio libre de suero y un 50 % de Matrigel® para generar una concentración de reserva de 5 x 10⁶ células/ml.

- Se inyectaron a ratones C.B-17/lcrHsd-PrkdcscidLystbg hembras de seis a 7 semanas de edad 200 µl de suspensión celular por vía subcutánea, justo debajo de la axila derecha. Todos los procedimientos que se llevaron a
15 cabo en este experimento se realizaron en cumplimiento de todas las leyes, regulaciones y directrices de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). El tratamiento comenzó cuando la carga tumoral media era aproximadamente de 150 mg. Se dosificó a todos los ratones con el compuesto de ensayo mediante sondaje oral. Se registraron los pesos corporales y mediciones del tumor tres veces a la semana. La carga tumoral (mg) se estima por mediciones con calibre por la fórmula para el volumen de una elipsoide oblonga asumiendo la unidad de densidad como: Carga
20 tumoral (mg) = (L x A²)/2, donde L y A son las respectivas mediciones de longitud y anchura (mm). Los extremos primarios para evaluar la eficacia son % T/C. % T/C se define como la masa tumoral media de un Grupo Tratado dividido por la masa tumoral media del Grupo de Control x 100. La creación de imágenes de bioluminiscencia ex vivo se llevó a cabo como animales que salían del estudio, utilizando un sistema de creación de imágenes ópticas IVIS
25 50 (Xenogen, Alameda, CA). Se inyectaron a los animales IP 150 mg/kg de D-luciferina (Promega) y se sometieron a eutanasia 10 minutos después de la inyección. El tumor primario se retiró y se congeló instantáneamente para análisis posteriores y el ratón se abrió y se tomaron imágenes en posición supina. Se utilizó el compartimento grande del chip CCD, y se ajustó el tiempo de exposición (de 1 a 2 minutos) para obtener al menos varios cientos de recuentos de los tumores y para evitar la saturación del chip CCD. Las imágenes se analizaron utilizando el software
30 Living Image (Xenogen, Alameda, CA). Cada señal única se rodeó con un círculo manualmente y se marcó con el grupo y número de ratón. La señal BLI total se correlaciona con el tamaño tumoral y se comparó con el control de vehículo para determinar el beneficio del tratamiento.

- Se ha informado que ciertas 2-aminopiridin-6-onas son inhibidoras del VEGFR/KDR y/o c-KIT cinasas en el documento WO2008/079291 y se ilustran en la Figura 1 posterior. Las pruebas de la inhibición de la cinasa solo se
35 informaron en ciertos inhibidores del documento WO2008/079291 frente a la cMET cinasa, con K_i que varían de 6-87 nM (indicado en la Figura 1). No se desvela ninguna información con respecto a la c-FMS cinasa en el documento WO2008/079291. Estos compuestos del documento WO2008/079291 se diferencian de la presente invención por la presencia de un resto "A" arilamino en la Fórmula I de la presente invención [en la que A es NR₂(R₃), R₂ es un arilo y R₃ es H].

- 40 Estos compuestos del documento WO2008/079291 están fuera del alcance de la presente invención. No obstante, los compuestos de la presente invención se han explorado contra c-MET y KDR cinasa. Inesperadamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención consiguen altos niveles de selectividad para la c-FMS cinasa frente a las c-MET y KDR cinasas. El compuesto más potente de Fórmula I en el ensayo de c-MET
45 presentaba un valor de la CI₅₀ de 3,4 micromolar, frente a 0,0016 micromolar en el ensayo de u-FMS, una selectividad de 2125 veces. El compuesto más potente de Fórmula I en el ensayo KDR presentaba un valor de la CI₅₀ de 1,4 micromolar, frente a 0,0016 micromolar en el ensayo u-FMS, una selectividad de 875 veces. Estos datos prueban que los compuestos de la presente invención (A es un resto no aromático) inhibía potentemente la c-FMS cinasa pero no inhibía fácilmente la actividad de cMET y KDR cinasa. Estos resultados no se podían anticipar de las
50 enseñanzas anteriores del documento WO2008/079291.

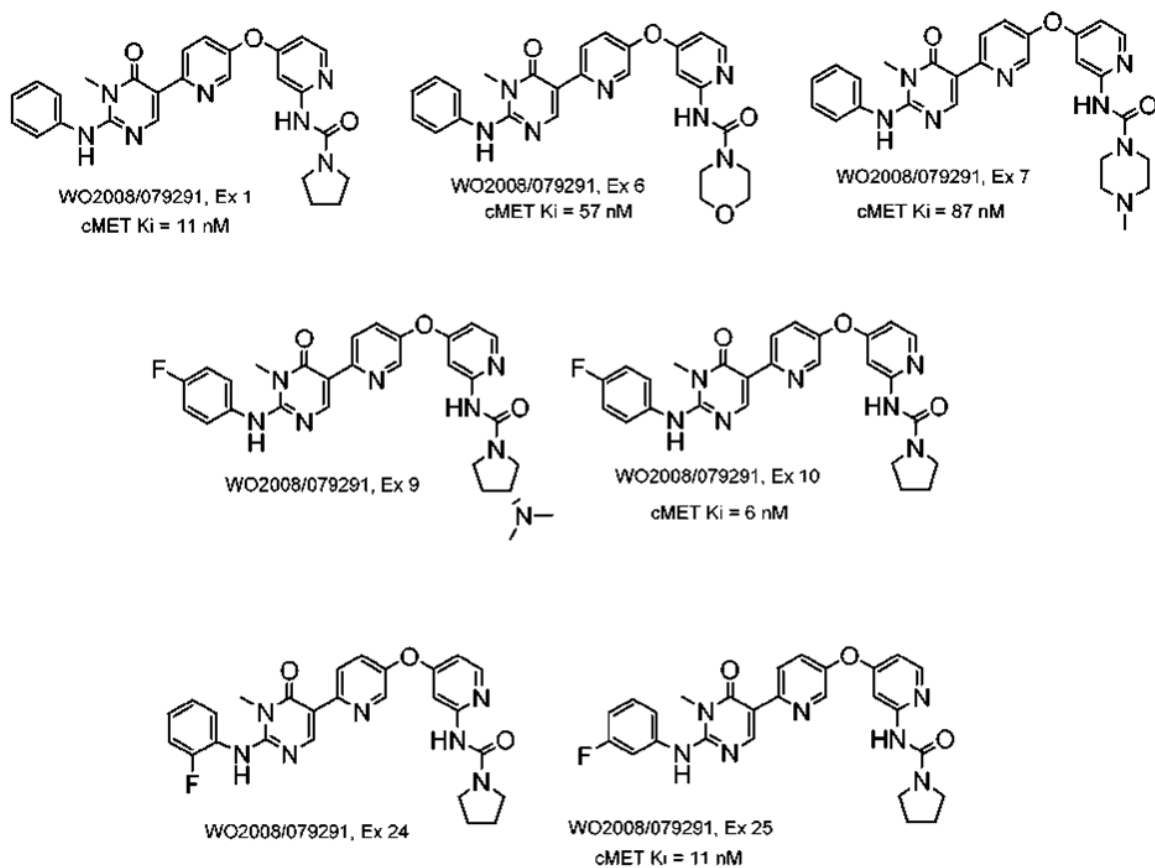


Figura 1. Inhibidores de cMET en WO2008/079291

Equivalentes

- 5 Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar, utilizando solo rutina de experimentación, numerosos equivalentes de las realizaciones específicas descritas específicamente en la presente divulgación. Se tiene la intención de que dichos equivalentes se engloben en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 10 <110> Deciphera Pharmaceuticals, LLC
- <120> 2-AMINOPYRIMIDIN-6-ONAS Y ANÁLOGOS QUE PRESENTAN ACTIVIDADES ANTI-CÁNCER Y ANTI-PROLIFERATIVAS
- 15 <130> 218-082
- <140> EP 14 764 032.0
- <141> 14-03-2014
- 20 <150> PCT/US2014/029661
- <151> 14-03-2014
- <150> US 61/792.812
- 25 <151> 15-03-2013
- <160> 3
- <170> PatentIn versión 3.5
- 30 <210> 1
- <211> 435

ES 2 651 165 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

5

Tyr	Lys	Tyr	Lys	Gln	Lys	Pro	Lys	Tyr	Gln	Val	Arg	Trp	Lys	Ile	Ile	1	5	10	15
Glu	Ser	Tyr	Glu	Gly	Asn	Ser	Tyr	Thr	Phe	Ile	Asp	Pro	Thr	Gln	Leu	20	25	30	
Pro	Tyr	Asn	Glu	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asn	Asn	Leu	Gln	Phe	Gly	35	40	45	
Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Val	Glu	Ala	Thr	Ala	50	55	60	
Phe	Gly	Leu	Gly	Lys	Glu	Asp	Ala	Val	Leu	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Met	65	70	75	80
Leu	Lys	Ser	Thr	Ala	His	Ala	Asp	Glu	Lys	Glu	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	85	90	95	
Leu	Lys	Ile	Met	Ser	His	Leu	Gly	Gln	His	Glu	Asn	Ile	Val	Asn	Leu	100	105	110	
Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	His	Gly	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	Tyr	115	120	125	
Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Ala	Glu	Ala	130	135	140	

ES 2 651 165 T3

Met	Leu	Gly	Pro	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln	Asp	Pro	Glu	Gly	Gly	Val	145	150	155	160
Asp	Tyr	Lys	Asn	Ile	His	Leu	Glu	Lys	Lys	Tyr	Val	Arg	Arg	Asp	Ser	165	170	175	
Gly	Phe	Ser	Ser	Gln	Gly	Val	Asp	Thr	Tyr	Val	Glu	Met	Arg	Pro	Val	180	185	190	
Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Asp	Ser	Phe	Ser	Glu	Gln	Asp	Leu	Asp	Lys	Glu	195	200	205	
Asp	Gly	Arg	Pro	Leu	Glu	Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	His	Phe	Ser	Ser	Gln	210	215	220	
Val	Ala	Gln	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	225	230	235	240
Asp	Val	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Leu	Thr	Asn	Gly	His	Val	Ala	Lys	245	250	255	
Ile	Gly	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Met	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	260	265	270	
Ile	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	275	280	285	
Ser	Ile	Phe	Asp	Cys	Val	Tyr	Thr	Val	Gln	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	290	295	300	
Gly	Ile	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Ser	Leu	Gly	Leu	Asn	Pro	Tyr	Pro	305	310	315	320
Gly	Ile	Leu	Val	Asn	Ser	Lys	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Lys	Asp	Gly	Tyr	325	330	335	
Gln	Met	Ala	Gln	Pro	Ala	Phe	Ala	Pro	Lys	Asn	Ile	Tyr	Ser	Ile	Met	340	345	350	
Gln	Ala	Cys	Trp	Ala	Leu	Glu	Pro	Thr	His	Arg	Pro	Thr	Phe	Gln	Gln	355	360	365	
Ile	Cys	Ser	Phe	Leu	Gln	Glu	Gln	Ala	Gln	Glu	Asp	Arg	Arg	Glu	Arg	370	375	380	
Asp	Tyr	Thr	Asn	Leu	Pro	Ser	Ser	Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser				

ES 2 651 165 T3

385 390 395 400

Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys
405 410 415

Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr
420 425 430

Gln Phe Cys
435

<210> 2

<211> 676

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> uKit con fusión GST en el extremo N

<400> 2

Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu Tyr Glu Arg Asp
20 25 30

Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu Gly Leu Glu Phe
35 40 45

Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys Leu Thr Gln Ser
50 55 60

Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn Met Leu Gly Gly
65 70 75 80

Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu Gly Ala Val Asp
85 90 95

Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser Lys Asp Phe Glu Thr
100 105 110

Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu Met Leu Lys Met Phe
115 120 125

Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn Gly Asp His Val Thr
130 135 140

His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp Val Val Leu Tyr Met
145 150 155 160

ES 2 651 165 T3

Asp	Pro	Met	Cys	Leu	Asp	Ala	Phe	Pro	Lys	Leu	Val	Cys	Phe	Lys	Lys	165	170	175
Arg	Ile	Glu	Ala	Ile	Pro	Gln	Ile	Asp	Lys	Tyr	Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	180	185	190
Tyr	Ile	Trp	Pro	Leu	Gln	Gly	Trp	Gln	Ala	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Asp	195	200	205
His	Pro	Pro	Lys	Ser	Asp	Leu	Val	Pro	Arg	His	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	210	215	220
Tyr	Lys	Lys	Ala	Gly	Ser	Ala	Ala	Ala	Val	Leu	Glu	Glu	Asn	Leu	Tyr	225	230	235
Phe	Gln	Gly	Thr	Tyr	Lys	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Met	Tyr	Glu	Val	Gln	245	250	255
Trp	Lys	Val	Val	Glu	Glu	Ile	Asn	Gly	Asn	Asn	Tyr	Val	Tyr	Ile	Asp	260	265	270
Pro	Thr	Gln	Leu	Pro	Tyr	Asp	His	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asn	Arg	275	280	285
Leu	Ser	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Val	290	295	300
Glu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Gly	Leu	Ile	Lys	Ser	Asp	Ala	Ala	Met	Thr	Val	305	310	315
Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Pro	Ser	Ala	His	Leu	Thr	Glu	Arg	Glu	Ala	325	330	335
Leu	Met	Ser	Glu	Leu	Lys	Val	Leu	Ser	Tyr	Leu	Gly	Asn	His	Met	Asn	340	345	350
Ile	Val	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Ile	Gly	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	355	360	365
Ile	Thr	Glu	Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	370	375	380
Lys	Arg	Asp	Ser	Phe	Ile	Cys	Ser	Lys	Gln	Glu	Asp	His	Ala	Glu	Ala	385	390	395
Ala	Leu	Tyr	Lys	Asn	Leu	Leu	His	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp			

ES 2 651 165 T3

				405						410						415			
Ser	Thr	Asn	Glu	Tyr	Met	Asp	Met	Lys	Pro	Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val				
			420					425					430						
Pro	Thr	Lys	Ala	Asp	Lys	Arg	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile				
		435					440					445							
Glu	Arg	Asp	Val	Thr	Pro	Ala	Ile	Met	Glu	Asp	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu				
	450					455					460								
Asp	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met				
465					470					475					480				
Ala	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg				
				485					490					495					
Asn	Ile	Leu	Leu	Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly				
			500					505					510						
Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn				
		515					520					525							
Ala	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys				
		530				535						540							
Val	Tyr	Thr	Phe	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Trp				
545					550					555					560				
Glu	Leu	Phe	Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Pro	Val	Asp				
				565					570					575					
Ser	Lys	Phe	Tyr	Lys	Met	Ile	Lys	Glu	Gly	Phe	Arg	Met	Leu	Ser	Pro				
			580					585					590						
Glu	His	Ala	Pro	Ala	Glu	Met	Tyr	Asp	Ile	Met	Lys	Thr	Cys	Trp	Asp				
		595					600					605							
Ala	Asp	Pro	Leu	Lys	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys	Gln	Ile	Val	Gln	Leu	Ile				
		610				615					620								
Glu	Lys	Gln	Ile	Ser	Glu	Ser	Thr	Asn	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	Leu	Ala				
625					630					635					640				
Asn	Cys	Ser	Pro	Asn	Arg	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Asp	His	Ser	Val	Arg				
				645					650					655					

ES 2 651 165 T3

Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val
660 665 670

His Asp Asp Val
675

<210> 3
<211> 550
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Gln Lys Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Lys Val Ile Glu Ser Val
1 5 10 15

Ser Ser Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp Pro Met Gln Leu Pro
20 25 30

Tyr Asp Ser Thr Trp Glu Leu Pro Arg Asp Gln Leu Val Leu Gly Arg
35 40 45

Thr Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Gln Val Val Glu Ala Thr Ala His
50 55 60

Gly Leu Ser His Ser Gln Ala Thr Met Lys Val Ala Val Lys Met Leu
65 70 75 80

Lys Ser Thr Ala Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala Leu Met Ser Glu Leu
85 90 95

Lys Ile Met Ser His Leu Gly Pro His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu
100 105 110

Gly Ala Cys Thr Lys Gly Gly Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Tyr Cys
115 120 125

Arg Tyr Gly Asp Leu Val Asp Tyr Leu His Arg Asn Lys His Thr Phe
130 135 140

Leu Gln His His Ser Asp Lys Arg Arg Pro Pro Ser Ala Glu Leu Tyr
145 150 155 160

Ser Asn Ala Leu Pro Val Gly Leu Pro Leu Pro Ser His Val Ser Leu
165 170 175

Thr Gly Glu Ser Asp Gly Gly Tyr Met Asp Met Ser Lys Asp Glu Ser
180 185 190

ES 2 651 165 T3

Val	Asp	Tyr	Val	Pro	Met	Leu	Asp	Met	Lys	Gly	Asp	Val	Lys	Tyr	Ala
		195					200					205			
Asp	Ile	Glu	Ser	Ser	Asn	Tyr	Met	Ala	Pro	Tyr	Asp	Asn	Tyr	Val	Pro
	210					215					220				
Ser	Ala	Pro	Glu	Arg	Thr	Cys	Arg	Ala	Thr	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Pro
225					230					235					240
Val	Leu	Ser	Tyr	Met	Asp	Leu	Val	Gly	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Asn
				245					250					255	
Gly	Met	Glu	Phe	Leu	Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala
			260					265					270		
Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Ile	Cys	Glu	Gly	Lys	Leu	Val	Lys	Ile	Cys	Asp
		275					280					285			
Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Met	Arg	Asp	Ser	Asn	Tyr	Ile	Ser	Lys
	290					295					300				
Gly	Ser	Thr	Phe	Leu	Pro	Leu	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe
305					310					315					320
Asn	Ser	Leu	Tyr	Thr	Thr	Leu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Ile	Leu
				325					330					335	
Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Thr	Leu	Gly	Gly	Thr	Pro	Tyr	Pro	Glu	Leu	Pro
			340					345					350		
Met	Asn	Glu	Gln	Phe	Tyr	Asn	Ala	Ile	Lys	Arg	Gly	Tyr	Arg	Met	Ala
		355					360					365			
Gln	Pro	Ala	His	Ala	Ser	Asp	Glu	Ile	Tyr	Glu	Ile	Met	Gln	Lys	Cys
	370					375					380				
Trp	Glu	Glu	Lys	Phe	Glu	Ile	Arg	Pro	Pro	Phe	Ser	Gln	Leu	Val	Leu
385					390					395					400
Leu	Leu	Glu	Arg	Leu	Leu	Gly	Glu	Gly	Tyr	Lys	Lys	Lys	Tyr	Gln	Gln
				405					410					415	
Val	Asp	Glu	Glu	Phe	Leu	Arg	Ser	Asp	His	Pro	Ala	Ile	Leu	Arg	Ser
			420					425					430		
Gln	Ala	Arg	Leu	Pro	Gly	Phe	His	Gly	Leu	Arg	Ser	Pro	Leu	Asp	Thr
		435					440					445			

ES 2 651 165 T3

Ser Ser Val Leu Tyr Thr Ala Val Gln Pro Asn Glu Gly Asp Asn Asp
450 455 460

Tyr Ile Ile Pro Leu Pro Asp Pro Lys Pro Glu Val Ala Asp Glu Gly
465 470 475 480

Pro Leu Glu Gly Ser Pro Ser Leu Ala Ser Ser Thr Leu Asn Glu Val
485 490 495

Asn Thr Ser Ser Thr Ile Ser Cys Asp Ser Pro Leu Glu Pro Gln Asp
500 505 510

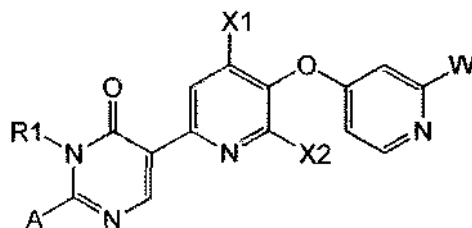
Glu Pro Glu Pro Glu Pro Gln Leu Glu Leu Gln Val Glu Pro Glu Pro
515 520 525

Glu Leu Glu Gln Leu Pro Asp Ser Gly Cys Pro Ala Pro Arg Ala Glu
530 535 540

Ala Glu Asp Ser Phe Leu
545 550

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de **Fórmula I**,

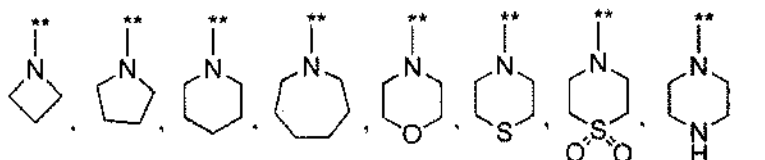


Fórmula I

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

A se toma de entre el grupo que consiste en $-N(R_2)R_3$ y G;

G se selecciona de entre el grupo que consiste en



y en donde el símbolo (**) es el punto de anclaje del anillo de pirimidina;

cada resto G puede sustituirse adicionalmente con uno, dos o tres restos R_4 ;

W es un C5-C6 heteroarilo, fenilo, $-NHC(O)R_6$, $-NHC(O)R_7$, $-NHC(O)N(R_8)R_9$ o $-C(O)N(R_8)R_9$, y en el que cada C5-C6 heteroarilo o fenilo se sustituyen opcionalmente por uno, dos o tres restos R_5 ;

X_1 y X_2 son individual e independientemente hidrógeno o un C1-C6 alquilo;

R_1 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo, en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, o un C3-C8 alquilo ramificado;

R_2 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, fluoro-C1-C6 alquilo en el que el alquilo está completa o parcialmente fluorado, $-(CH_2)_m-OR_8$, o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que cada alquileo se sustituye opcionalmente con un C1-C4 alquilo;

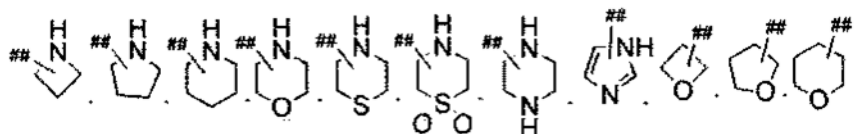
R_3 es hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, fluoro-C1-C6 alquilo en el que el alquilo está completa o parcialmente fluorado o un anillo heterocíclico de 3-8 miembros;

cada R_4 es individual e independientemente hidrógeno, halógeno, C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente fluorada, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-R_7$ o ciano, en el que cada alquileo se sustituye opcionalmente con un C1-C4 alquilo;

cada R_5 es individual e independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo, deuterio-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente deuterada, C3-C8 alquilo ramificado, halógeno, ciano, fluoro-C1-C6 alquilo en el que la cadena de alquilo está parcial o completamente fluorada, $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ o $-(CH_2)_m-R_7$, en el que cada alquileo se sustituye opcionalmente con un C1-C4 alquilo;

cada R_6 es individual e independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo, C3-C8 alquilo ramificado, C3-C8 cicloalquilo, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ o $-(CH_2)_m-R_7$, en el que cada alquileo se sustituye opcionalmente con un C1-C4 alquilo;

cada R_7 se selecciona independiente e individualmente de entre el grupo que consiste en



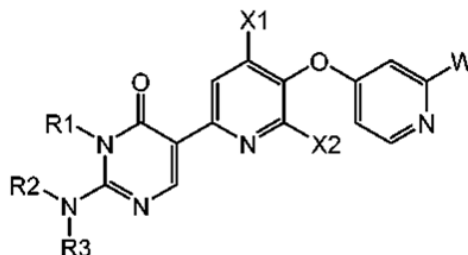
y en el que el símbolo (##) es el punto de anclaje de los restos W, R_5 o R_6 respectivos que contienen un resto R_7 ;

cada R_7 se sustituye opcionalmente con $-(R_{10})_p$;

cada R_8 y R_9 es individual e independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alquilo en el que la

cadena de alquilo está parcial o completamente fluorada, o un C3-C8 alquilo ramificado;
 cada R10 es individual e independientemente C1-C6 alquilo, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_3$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$ o $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$, en el que cada alquilo o alquileo se sustituye opcionalmente con uno o dos C1-C6 alquilos;
 en el que cada alquileo se sustituye opcionalmente con C1-C4 alquilo
 cada m es individual e independientemente 0, 1, 2, o 3; y
 cada p es 0, 1, 2, o 3.

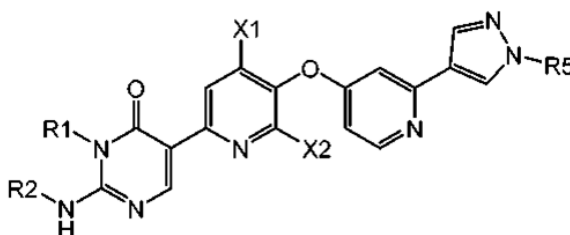
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es un compuesto de **Fórmula Ia**,



Fórmula Ia

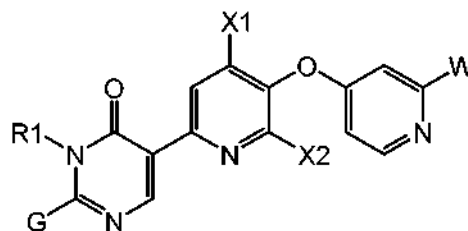
o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que el compuesto es un compuesto de **Fórmula Ib**,



Fórmula Ib

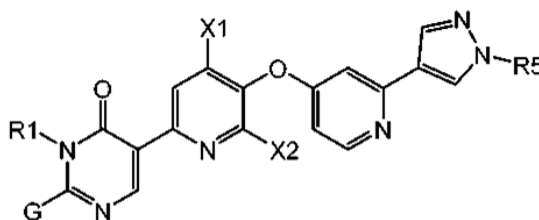
4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es un compuesto de **Fórmula Ic**,



Fórmula Ic

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que el compuesto es un compuesto de **Fórmula Id**,



Fórmula Id

6. El compuesto de las reivindicaciones 3 o 5 en el que uno de X1 y X2 es un C1-C6 alquilo y el otro es hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R1 es hidrógeno o un C1-C6 alquilo.

8. Un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(dimetilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-((2-metoxietil)amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-5-(5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 4-((6-(2-(isopropilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)piridin-3-il)oxi)-N-metilpicolinamida, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-morfolinopirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopentilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(ciclopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(isopropilamino)-5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, N-(4-((6-(2-(isopropilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)acetamida, 5-(4-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(5-((2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)-6-metilpiridin-2-il)-2-(isopropilamino)pirimidin-4(3H)-ona, (R)-2-((1-metoxipropan-2-il)amino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, (R)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, (S)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(etilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-((2-metoxietil)amino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(tert-butilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)-2-(neopentilamino)pirimidin-4(3H)-ona y 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona.

9. El compuesto 2-(etilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona.

10. El compuesto 2-(isopropilamino)-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona.

11. El compuesto 2-(isopropilamino)-3-metil-5-(6-metil-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición de la reivindicación 12 que comprende además un aditivo que se selecciona de entre adyuvantes, excipientes, diluyentes o estabilizantes.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, tumores del estroma gastrointestinales, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, tumores sólidos, melanomas, glioblastomas, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cánceres pulmonares, cánceres de mama, cánceres renales, cánceres hepáticos, osteosarcomas, mielomas múltiples, carcinomas de cuello uterino, metástasis de sitios tumorales primarios, cánceres que son metastásicos en los huesos, carcinoma tiroideo papilar, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cánceres de colon, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, nefritis autoinmunitaria, lupus, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoporosis, mastocitosis o leucemia de mastocitos.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de glioblastomas, cánceres de mama, cánceres pancreáticos, metástasis de sitios tumorales primarios o cánceres que son metastásicos en los huesos.