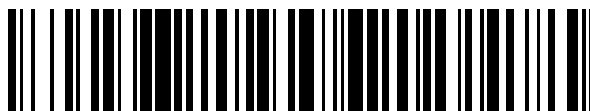


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 882**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2010 PCT/US2010/036808**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10141406**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010 E 10783892 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2438056**

54 Título: **Compuestos anticancerígenos de aminopirimidina**

30 Prioridad:

01.06.2009 US 182898 P

26.01.2010 US 298349 P

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

22.02.2018

73 Titular/es:

OSI PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)

1 Astellas Way

Northbrook, IL 60062, US

72 Inventor/es:

APPARI, RAMA, DEVI;

CHEN, XIN;

CHILUKURI, RAMESH;

CREW, ANDREW, P.;

DONG, HANQING;

FERRARO, CATERINA;

FOREMAN, KENNETH;

GUPTA, RAMESH, C.;

LI, AN-HU;

SHERMAN, DAN;

STOLZ, KATHRYN, M.;

VOLK, BRIAN y

ZAHLER, ROBERT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 882 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

Compuestos anticancerígenos de aminopirimidina

Campo y antecedentes

5 La presente invención se refiere a determinados tipos de compuestos de pirimidina para uso en el tratamiento de tumores y cánceres.

La quinasa de adhesión focal (FAK, del inglés "*Focal Adhesion Kinase*") es un tirosina quinasa citoplasmática que desempeña un papel fundamental en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, una familia de receptores heterodiméricos para la adhesión celular. La FAK y las integrinas se co-localizan en estructuras perimembranas denominadas placas de adhesión.

10 La señalización de FAK a través de ERK, PI3K y p130cas es importante en la proliferación, supervivencia y migración de células cancerosas. Se ha indicado la presencia de sobreexpresión de pFAK y/o FAK en muchos tumores cancerosos. Se ha observado un aumento de la proliferación de células tumorales *in vivo* tras inducción de la expresión de FAK en células de astrocitoma humanas. Cary et al., J. Cell Sci., 109: 1787-94 (1996). La FAK está sobreexpresada en los cánceres de próstata, mama, tiroides, colon, melanoma, cerebro y pulmón, correlacionándose directamente el nivel de expresión de FAK con tumores que exhiben el fenotipo más agresivo. Weiner et al., Lancet, 342 (8878): 1024-25 (1993); Owens et al., Cancer Res., 55: 2752-55 (1995); Maung et al., Oncogene, 18: 6824-28 (1999); Wang et al., J. Cell Sci., 113: 4221-30 (2000). La FAK es altamente activa en tumores epiteliales y mesenquimales humanos tales como melanoma, linfoma y mieloma múltiple. Un aumento de FAK se correlaciona con un incremento de la invasividad y de la capacidad del cáncer para metastatizar.

20 La inhibición de la señalización de FAK *in vitro* induce un arresto del crecimiento celular, reduce la movilidad y puede producir la muerte celular. Se ha demostrado que KD-FAK y DN-FAK inhiben el crecimiento tumoral *in vivo*. La FAK también es conocida como PTK2.

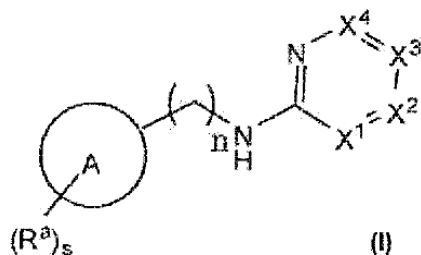
25 En hepatocitos, el TGF β induce una activación dependiente de Src de la FAK; y existen evidencias de que la señalización de FAK es requerida para la regulación transcripcional al alza de los marcadores mesenquimales y de invasividad, así como para la desrealización de E-cadherina ligada a membrana. Exp. Cell Res., 314, 143-52 (2008).

30 Una serie de publicaciones describen compuestos que se dice que poseen actividad FAK u otra actividad de inhibición de quinasa, p.ej., Cancer Res., 68(6), 1935-1944 (2008), US6649608, US6878697, US7109335, US7109337, US7122670, US7230098, US7351712, US7514446, US7521457, US2004/0220177, US2005/0124637, US2005/0203114, US2005/0256144, US2005/0256145, US2006/0252748, US2007/0015207, US2007/0203161, US2008/0039447, US2008/0132504, US2008/0176881, US2008/0182840, US2008/0293708, US2009/0054395, US2009/0149438, WO2001/64655, WO2001/070741, WO02/096888, WO2006/021454, WO2007/021937, WO2008/051547, WO2008/094602, WO2008/094737, WO2008/129380, WO2009/020990, WO2009/071535, WO2009/105498, WO2009/143389.

35 En particular, el documento US 2008/176881 describe derivados de pirimidina y piridina como inhibidores de proteína quinasa para el tratamiento de una afección que responda a la inhibición de la actividad de quinasa anaplásica de linfoma (ALK, del inglés "*Anaplastic Lymphoma Kinase*"), la quinasa de adhesión focal (FAK), la proteína quinasa 70 asociada a cadena zeta (ZAP-70), el factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1R), o una combinación de los mismos.

40 Por otra parte, la patente US 2009/054395 describe derivados de sulfonil amida para el tratamiento de un crecimiento celular anormal, tal como cáncer.

El documento WO 2009/143389, que forma parte del estado del arte de la técnica de esta patente como Artículo 54(3) EPC, describe derivados de fósforo de la siguiente fórmula (I) para uso como inhibidores de quinasa:

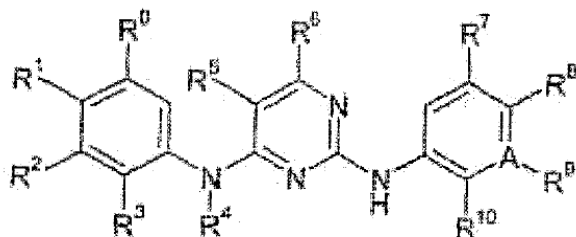


45 en donde X¹ es NR^{b1} o CR^b, X³ es NR^{d1} o CR^d, X⁴ es NR^{e1} o CR^e, el Anillo A y el Anillo E son cada un anillo arilo o heteroarilo seleccionado independientemente, siendo el anillo de heteroarilo un anillo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)r; cada aparición de R^a, R^b, R^d, R^e y R^g es seleccionada de forma independiente del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -R¹, -OR², -O-NR¹R², -NR¹R², -

$\text{NR}^1\text{-NR}^1\text{R}^2$, $\text{-NR}^1\text{-OR}^2$, -C(O)YR^2 , -OC(O)YR^2 , $\text{-NR}^1\text{C(O)YR}^2$, -SC(O)YR^2 , $\text{-NR}^1\text{C(=S)YR}^2$, -OC(=S)YR^2 , -C(=S)YR^2 , $\text{-YC(=NR}^1\text{)YR}^2$, $\text{-YC(=N-OR}^1\text{)YR}^2$, $\text{-YC(=N-NR}^1\text{R}^2\text{)YR}^2$, $\text{-YP(=O)(YR}^3\text{)(YR}^3\text{)}$, $\text{-Si(R}^{3a}\text{)}_3$, $\text{-NR}^1\text{SO}_2\text{R}^2$, $\text{-S(O)}_1\text{-R}^2$, $\text{-SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ y $\text{-NR}^1\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$; o alternativamente, cada $\text{R}^{\langle a \rangle}$ y $\text{R}^{\langle g \rangle}$ también pueden ser un resto seleccionado independientemente, $\text{-P(=O)(R}^3\text{)}_2$ o un sistema de anillo que contiene un resto $\text{-P(=O)(R}^3\text{)}$ como miembro de anillo; R^{b1} , R^{d1} y R^{e1} están ausentes; o alternativamente dos sustituyentes adyacentes seleccionados entre R^d , R^{d1} , R^e y R^{e1} , o dos restos R^a adyacentes, pueden formar junto con los átomos a los que están unidos, un anillo condensado saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 5, 6 o 7 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)r y que puede incluir hasta cuatro sustituyentes; al menos uno de R^a y R^g es o contiene un resto, $\text{-P(=O)(R}^3\text{)}_2$ o un sistema de anillo que contiene el resto $\text{-P(=O)(R}^3\text{)}$ como miembro del anillo; L es O ó NH; r es 0, 1 o 2; s es 1, 2, 3, 4 o 5; p es 1, 2, 3 o 4; cada aparición de Y es de forma independiente un enlace, -O-, -S- o -NR¹-; cada aparición de R^1 y R^2 es de forma independiente H o un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroalquilo, heterocíclico o heteroarilo; cada aparición de R^3 es de forma independiente un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico o heteroarilo, o dos restos R^3 adyacentes se combinan para formar un sistema de anillo que incluye un átomo de fósforo; cada aparición de R^{3a} se selecciona de forma independiente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroalquilo, heterocíclico y heteroarilo; alternativamente, cada resto NR^1R^2 puede ser un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 5, 6 o 7 miembros, que puede estar sustituido opcionalmente y que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S(O)_n; y cada uno de los anteriores restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico opcionalmente está sustituido. Según la patente WO2009/143389, estos compuestos pueden usarse para inhibir la proliferación celular en un sujeto.

Adicionalmente, la patente WO 2007/072158 describe determinados derivados de pirimidina para el tratamiento de un crecimiento celular anormal.

El documento WO 00/12485 describe determinados compuestos de pirimidina para uso como agente anticancerígeno y la patente US 2006/247241 describe 2, 4-di (fenilamino) pirimidinas útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, trastornos inflamatorios y del sistema inmune.



Sigue existiendo una necesidad de inhibidores de FAK que presenten el potencial de alcanzar la aprobación clínica y reguladora para tratar enfermedades como el cáncer.

30 Sumario

En un primer aspecto de la presente invención, por tanto, se proporciona un compuesto que es: dietil (3-metoxi-4-[[4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que es: hidrocloreto de dietil (4-[[4-[[7-(trans-4-hidroxyciclohexil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que es: dietil (3-metoxi-4-[[4-[[2-metil-7-[trans-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que es: 2-[2-[3-(dimetilfosfinoilmetil)fenilamino]-5-trifluorometilpirimidin-4-ilamino]-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto o sal que es: 2-[[2-[[4-(dimetilfosforil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-N-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de acuerdo a uno cualquiera de los anteriores aspectos mencionados de la invención, formulada con o sin uno o más vehículos farmacéuticos.

En algunos aspectos, los compuestos de la invención son inhibidores de quinasas, incluyendo la FAK. En algunos aspectos, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de FAK.

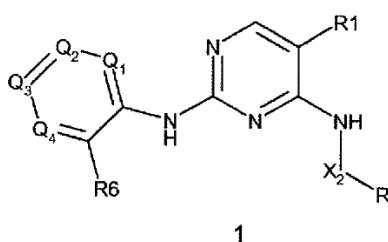
5 En algunos aspectos, esta descripción incluye métodos para tratar enfermedades proliferativas, particularmente cánceres, incluyendo cánceres mediados al menos en parte por FAK, sola o en regímenes de combinación con otros agentes.

Esta descripción incluye compuestos y sales de los mismos, cualesquier formas físicas de los mismos que incluyen solvatos e hidratos, la preparación de los compuestos, intermedios y composiciones farmacéuticas y formulaciones de los mismos.

Descripción detallada

10 **COMPUESTOS**

Los compuestos de la presente descripción pueden estar todos representados por la Fórmula 1 incluida a continuación:



15 en donde R es un arilo sustituido como se describe con más detalle a continuación; R1 es CF₃; R6 es un grupo metoxi opcional; de Q₁ a Q₄ son todos CH, excepto que al menos uno de Q₂ a Q₄ incluye un sustituyente que incluye un fosfonato, u óxido de fosfina; y X₂ es un enlace.

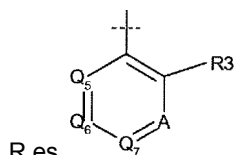
En los compuestos de la descripción (Subgénero 1),

uno de Q₂ a Q₄ es >C-X₁-R₂;

X₁ es un enlace o metilo;

20 R₂ es -P(O)R⁹R¹⁰, en donde

R⁹ y R¹⁰ son ambos etoxi o ambos metilo;



en donde Q₇ es >CR₄;

Q₅, Q₆ y A son >CH;

25 R₃ es -C(O)NR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² son H y metilo respectivamente,

o R₃ y A juntos definen un heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene un N; y

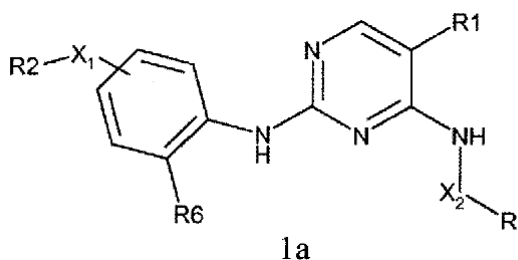
R₄ es H o ciclohexilo sustituido tal como se describe más adelante.

En los compuestos del primer, segundo, tercero y cuarto aspectos de la descripción (Subgénero 2):

Q₃ es >C-CH₂-R₂.

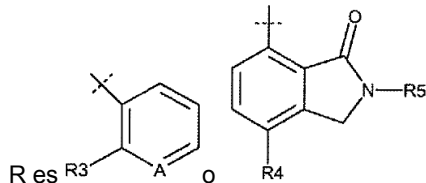
30 En los compuestos del segundo y tercer aspectos de la descripción, tal como se describe mediante Subgéneros 1 o 2 (Subgénero 3): R₄ es ciclohexilo sustituido.

Además, los compuestos de la descripción pueden representarse mediante la Fórmula 1a mostrada a continuación (Subgénero 4):



en la que:

X₁ es metilo o un enlace;



5 en donde A es CH;

R₂ es -P(O)R⁹R¹⁰;

R₃ es -C(O)NR¹¹R¹²;

R₄ es -x-y-z, en donde

x es ciclohexilo, y está ausente o es piperazinilo, y z es metilo o hidroxilo;

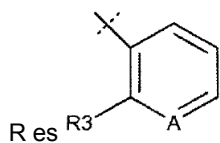
10 R₅ es metilo, R⁹ y R¹⁰ son ambos etoxi o ambos metilo; y

R¹¹ y R¹² son hidrógeno y metilo.

En algunas realizaciones, uno o más átomos H de R pueden ser reemplazados por deuterio (D).

En los compuestos del primer, cuarto y quinto aspectos de la descripción tal como se describe para los Subgéneros 1-4 (Subgénero 5):

15 X₁ está en posición meta o para respecto a la unión de nitrógeno; y



En los compuestos del primer, segundo y tercer aspectos de la descripción tal como se describen en algunas realizaciones del Subgénero 4 (Subgénero 6): R⁹ y R¹⁰ son etoxi.

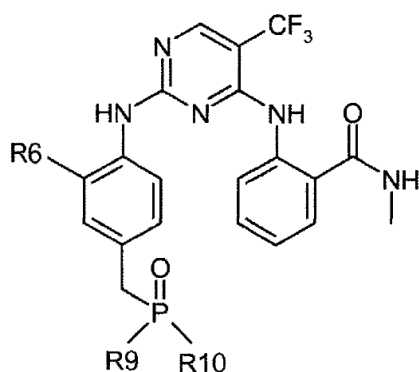
20 En los compuestos del primer, segundo y tercer aspectos de la descripción tal como se describen en los Subgéneros 4 o 6 (Subgénero 7): X₁ es un grupo metileno en posición meta respecto a R₆.

En los compuestos del primer, cuarto y quinto aspectos de la descripción tal como se describen en el Subgénero 4 (Subgénero 8):

A es CH; y

R₃ es -C(O)NHCH₃.

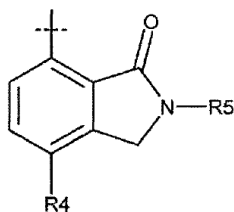
25 En los compuestos del primer y cuarto aspectos de la descripción tal como se describen en el Subgénero 1 (Subgénero 9), el compuesto presenta la fórmula:



en donde R6 es H o metoxi.

En los compuestos del segundo y tercer aspectos de la descripción tal como se describen en el Subgénero 4 (Subgénero 10):

- 5 X₁ es metileno en posición para respecto a la unión de nitrógeno;



R es ; y

R6 es metoxi.

En los compuestos del segundo y tercer aspectos de la descripción tal como se describen en el Subgénero 10 (Subgénero 11): R⁹ y R¹⁰ son ambos etoxi.

- 10 En los compuestos del segundo y tercer aspectos de la descripción tal como se describen en el Subgénero 10 o 11 (Subgénero 12):

R4 es ciclohexilo que está sustituido con hidroxilo o piperazinilo que está N-metil sustituido.

En los compuestos del segundo y del tercer aspectos de la descripción tal como se describen en el Subgénero 10 o 11 (Subgénero 13):

- 15 X₁ es un grupo metileno en posición meta respecto a R6.

En algunas realizaciones, el compuesto puede estar presente como un material en forma sustancialmente pura.

La descripción incluye los compuestos y las sales de los mismos, y sus formas físicas, la preparación de los compuestos, de intermedios útiles y de composiciones y formulaciones farmacéuticas de los mismos.

- 20 Los compuestos de la invención y el término "compuesto" de las reivindicaciones incluyen cualesquier sales farmacéuticamente aceptables, y cualesquier formas amorfas o cristalinas, o tautómeros, tanto si se menciona específicamente en el texto como si no.

- 25 Los compuestos pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétricos, y pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alquenoil o alquenoileno, es posible tener los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima, o un resto aromático, se puede producir isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Un único compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

- 30 La presente invención incluye cualquier estereoisómero, incluso si no se muestra específicamente, tanto individualmente como en mezclas, isómeros geométricos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Cuando se describe o se muestra un compuesto o estereocentro sin estereoquímica definitiva, se debe considerar que abarca todos los posibles isómeros individuales, todas las configuraciones individuales, y mezclas de los mismos. De esta manera, una muestra de material que contiene una mezcla de estereoisómeros estaría incluida en una mención a los estereoisómeros o en una mención sin estereoquímica definitiva. También se contempla cualquier isómero cis/trans o tautómeros de los compuestos descritos.

Dentro del alcance de la invención se encuentran todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, y mezclas de uno o más de los mismos.

5 Cuando existe un tautómero del compuesto de Fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluye cualquier tautómero posible y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y mezclas de los mismos, excepto que se indique específicamente lo contrario.

10 Los compuestos de la invención no se limitan a aquellos que contienen todos sus átomos en su abundancia isotópica natural. La presente invención incluye compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otro tipo son reemplazados por sus diferentes isótopos. Dichos compuestos pueden ser útiles como herramienta de investigación y diagnóstica en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. Una mención a un compuesto o a un átomo dentro de un compuesto incluye los isotopólogos, es decir, las especies en las que un átomo o un compuesto varían solo con respecto al enriquecimiento isotópico y/o en la posición del enriquecimiento isotópico. Como ejemplo no limitativo, en algunos casos puede ser deseable enriquecer uno o más átomos de hidrógeno con deuterio (D) o enriquecer carbono con ¹³C. Otros ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, cloro, flúor, yodo, nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden ser útiles en estudios de distribución en tejido de fármacos y/o sustratos. La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio puede aportar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o una reducción de los requerimientos de dosis, y por tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones puede ser útil en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptor de sustrato.

15 Además, los compuestos pueden ser amorfos o pueden existir o ser preparados en varias formas cristalinas o polimorfos, que incluyen solvatos e hidratos. La invención incluye cualquiera de dichas formas proporcionadas en la presente memoria, a cualquier nivel de pureza. Una mención a un compuesto *per se* significa el compuesto independientemente de cualquier estereoquímica no especificada, forma física y de si está asociado o no con un disolvente o agua.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en forma tanto solvatada como no solvatada. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, p.ej., D2O, d6-acetona, d6-DMSO.

25 También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedante en los que, al contrario que en los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedante están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, ionizados parcialmente o no ionizados.

30 Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención puede prepararse fácilmente mezclando disoluciones del compuesto y del ácido o base deseados, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la disolución y ser recogida por filtración, o puede ser recuperada por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

35 Los compuestos que son básicos son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellas que forman sales de adición ácida aceptables. Cuando el compuesto de la invención es básico, su correspondiente sal puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico y similares. Otras sales son aspartato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, edisilato, gluceptato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, malonato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, palmitato, fosfato/hidrógeno, fosfato/dihidrógeno, fosfato, sacarato, estearato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

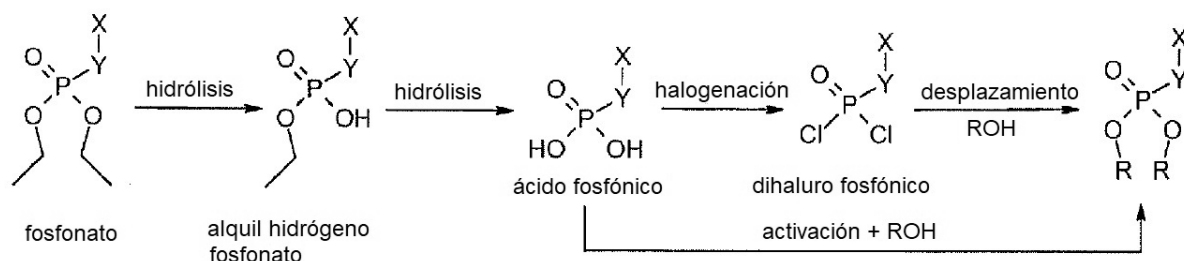
40 Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su correspondiente sal puede prepararse de forma conveniente a partir de bases farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivados a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprica y cuprosa), férrica, ferrosa, de litio, magnesio, manganeso (manganésica y manganosa), de potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas naturales y

aminas sintéticas sustituidas. Otras bases orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Otros ejemplos incluyen benzatina, diolamina, glicina, meglumina y olamina.

SÍNTESIS

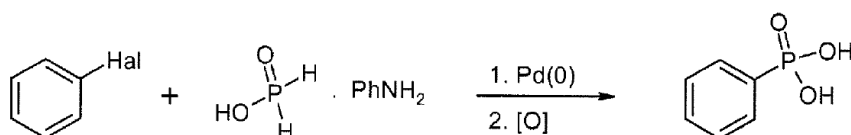
Fosfonatos:

Esquema 1



La preparación de dialquifosfonatos puede lograrse mediante múltiples estrategias. Por ejemplo, un dialquifosfonato puede ser convertido en otro dialquifosfonato diferente, tal como se muestra en el Esquema 1. La hidrólisis de un dialquifosfonato en condiciones ácidas tales como ácido clorhídrico concentrado da lugar al correspondiente ácido fosfónico. Se pueden usar otros reactivos para efectuar dicha transformación, que incluyen, aunque sin limitación, HBr y HBr/HOAc. La transformación también se puede llevar a cabo usando condiciones básicas, p.ej., mediante tratamiento con NaOH/MeOH o a través del uso de reactivos tales como, aunque sin limitación TMSI, TMSBr, TMSCl/NaI y NaI en disolventes tales como acetona, acetonitrilo, DCM, cloroformo y dioxano. En los esquemas, X-Y representa un resto arilo, aralquilo, o de otro tipo, apropiado, tal como se describe en la presente memoria, que porta el grupo fosforoso especificado. En particular, Y corresponde a X₁ en la Fórmula 1. Cada R, R_w, R_v representa un sustituyente fosforoso tal como se describe y se define en la presente memoria, como R₉, R₁₀ en la Fórmula 1.

Esquema 2

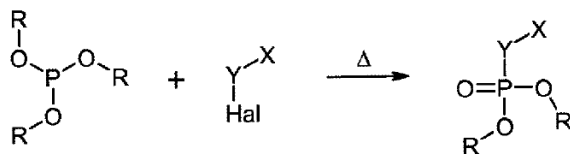


Los ácidos aril fosfónicos se pueden preparar a partir de haluros/triflatos de arilo mediante catálisis con metales de transición a través de la reacción con aductos de ácido fosfónico seguida de oxidación con reactivos tales como perclorato o peróxido de hidrógeno (Esquema 2).

La hidrólisis de un dialquifosfonato en un ácido fosfónico habitualmente procede a través de un intermedio de alquil hidrógeno fosfonato (Esquema 1) que puede ser aislado si la reacción se detiene antes de que se haya alcanzado la conversión completa. El uso de condiciones de hidrólisis básica en particular permite un aislamiento efectivo del alquil hidrógeno fosfonato intermedio.

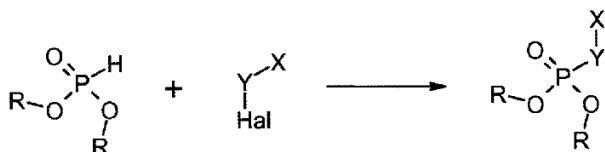
Los ácidos fosfónicos y los alquil hidrógeno fosfonatos obtenidos de esta manera pueden ser activados mediante una serie de métodos antes de la reacción con los alcoholes para dar lugar a los dialquifosfonatos deseados, o los alquil alquilfosfinatos deseados, respectivamente. Un método de activación incluye la halogenación, p.ej., usando reactivos tales como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo y oxibromuro de fósforo, tanto puros como en los disolventes apropiados, tal como DCM y DCE. También se puede añadir DMF catalítica a la mezcla si se desea. El tratamiento de los dihaluros fosfónicos así producidos con alcoholes da lugar a los dialquifosfonatos deseados. Otro método de activación implica la formación de un "éster activo" a través de la reacción con reactivos tales como DCC y PyBOP. Los especialistas en la técnica apreciarán el gran número de otros reactivos de acoplamiento disponibles para la activación de ácidos fosfónicos de un modo análogo. El uso de las condiciones de Mitsunobu, p.ej., PPh₃/DEAD o reactivos equivalentes, es un método adicional para la activación del sistema de ácido fosfónico/alquil hidrógeno fosfonato, que tras tratamiento con un alcohol apropiado da lugar a los dialquifosfonatos o los alquil alquilfosfinatos deseados, respectivamente. Los ácidos fosfónicos también pueden ser convertidos en dialquifosfonatos mediante catálisis ácida, p.ej., TsOH, en presencia de un alcohol de alquilo.

Esquema 3



Los dialquifosfonatos también se pueden preparar según el método de Michaelis-Arbuzov tal como se muestra en el Esquema 3, en donde se calientan haluros o sulfonatos de alquilo (p.ej., Hal = Br, I, Cl, OMs; Y = metilo) con trialquifosfitos.

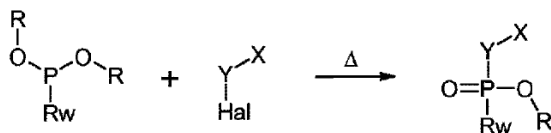
Esquema 4



Los fosfonatos que portan un hidrógeno-P pueden hacerse reaccionar con haluros o sulfonatos de alquilo (p.ej., Hal = Cl, Br, I, OMs; Y = metilo) en presencia de bases, que incluyen, aunque sin limitación, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, Cs₂CO₃, Et₃N, DIPEA y DBU, y en disolventes adecuados, p.ej., acetonitrilo, DMF, dioxano, DMA, para dar lugar a productos P-sustituídos mediante un procedimiento químico de tipo SN2 (Esquema 4). Adicionalmente, los fosfonatos que portan un hidrógeno-P pueden hacerse reaccionar con haluros o triflatos de arilo (p.ej., Hal = Cl, Br, I, OTf; Y = enlace) en condiciones de catálisis de metales de transición. Los ejemplos de dichas condiciones incluyen, aunque sin limitación, Pd₂(dba)₃/XantPhos/Cs₂CO₃/dioxano. Como en muchas reacciones catalizadas por Pd(0) u otro metal de transición, la elección del catalizador, del ligando del catalizador, de la base, del disolvente y de la temperatura pueden ser variables importantes a explorar a la hora de optimizar dichas reacciones.

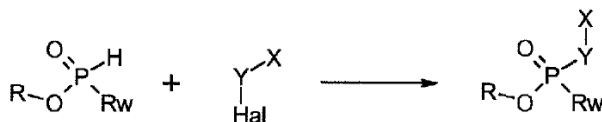
Fosfinatos (a modo de referencia):

Esquema 5



Los alquil fosfinatos se pueden preparar a través de muchos de los métodos descritos anteriormente para los alquil fosfonatos. Por ejemplo, usando las condiciones de Michaelis-Arbuzov, mediante las cuales se hace reaccionar una alquil dialcoxi-fosfina con un haluro o sulfonato de alquilo (p.ej., Hal = Br, I, Cl, OMs; Y = metilo).

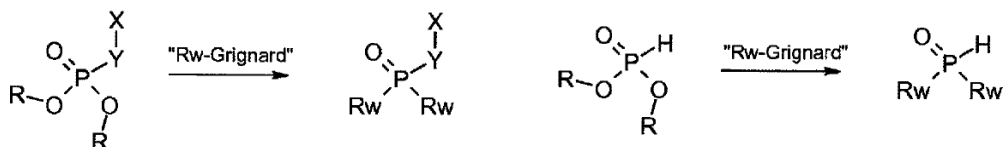
Esquema 6



De forma similar a los fosfonatos, las reacciones catalizadas por metales de transición de fosfinatos que portan un hidrógeno-P también dan lugar a fosfinatos derivatizados cuando se hacen reaccionar con haluros o triflatos de arilo (p.ej., Hal = Br, I, Cl, OMs; Y = enlace). La reacción de fosfinatos que portan un hidrógeno-P con haluros o sulfonatos de alquilo (p.ej., Hal = Cl, Br, I, OTf; Y = Y = metilo) en presencia de una base también procede a través de un procedimiento químico SN2, como con los fosfonatos (Esquema 6).

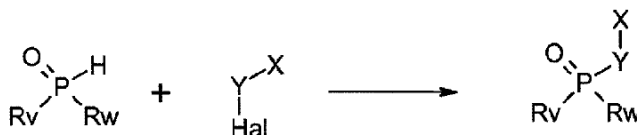
Óxidos de fosfina:

Esquema 7



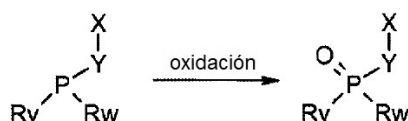
Los óxidos de fosfina se pueden preparar mediante una serie de métodos, que incluyen la reacción de dialquil fosfonatos con nucleófilos de carbono, que incluyen, aunque sin limitación, reactivos de Grignard (Esquema 7).

Esquema 8



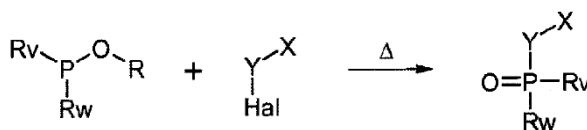
- 5 Como en el caso de los fosfonatos y los fosfinatos, los óxidos de dialquil fosfina que portan un hidrógeno-P pueden hacerse reaccionar con haluros o sulfonatos de alquilo (p.ej., Hal = Br, I, Cl, OMs; Y = metilo) en condiciones básicas, o con haluros de arilo (p.ej., Hal = Br, I, Cl, OTf; Y = enlace) en condiciones de catálisis de metal de transición para formar los derivados P-sustituidos (Esquema 8).

Esquema 9



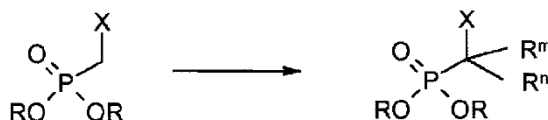
- 10 Otros métodos para acceder a los óxidos de fosfina incluyen la oxidación de fosfinas con oxidantes tales como peróxido de hidrógeno (Esquema 9), aunque sin limitación

Esquema 10



- 15 Adicionalmente, las dialquil alcoxifosfinas pueden hacerse reaccionar con haluros o sulfonatos de alquilo (p.ej., Hal = Br, I, Cl, OMs; Y = metilo) para formar óxidos de fosfina a través del procedimiento químico de Michaelis-Arbuzov (Esquema 10).

Esquema 11



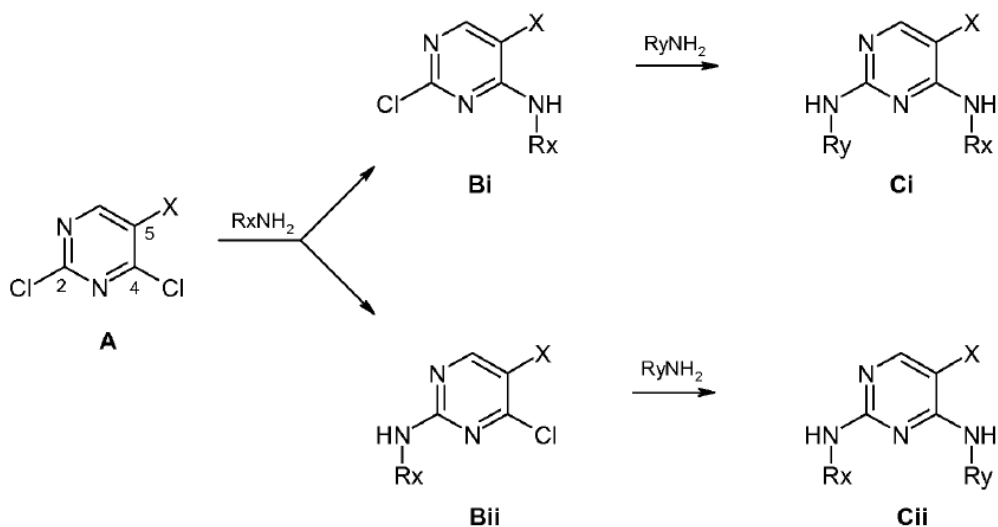
- 20 Los fosfonatos se pueden alquilar en un carbono alfa mediante desprotonación con una base fuerte, de la cual son ejemplos no limitativos tBuOK, nBuLi, NaH y LDA, a continuación un tratamiento con electrófilos de carbono, p.ej., MeI, DMF y cloroformatos (Esquema 11) (R^m y/o Rⁿ pueden ser metilo). El control de la estequiometría de los componentes de la reacción puede dar lugar a productos mono- o di-alquilados. Adicionalmente, el uso secuencial de una base, el electrófilo n°1, una base y el electrófilo n°2 es otro medio para controlar de manera eficaz la dialquilación.
- 25

Derivados de 2,4-diaminopirimidina 5-sustituidos:

Se pueden sintetizar 2,4-di-aminopirimidinas a través de una serie de estrategias para producir moléculas diana de interés farmacológico. A continuación se muestran ejemplos no limitativos de las diferentes estrategias que el especialista en la técnica podría utilizar para obtener las moléculas diana y llevar a cabo los ejemplos del tipo descrito en este documento.

30

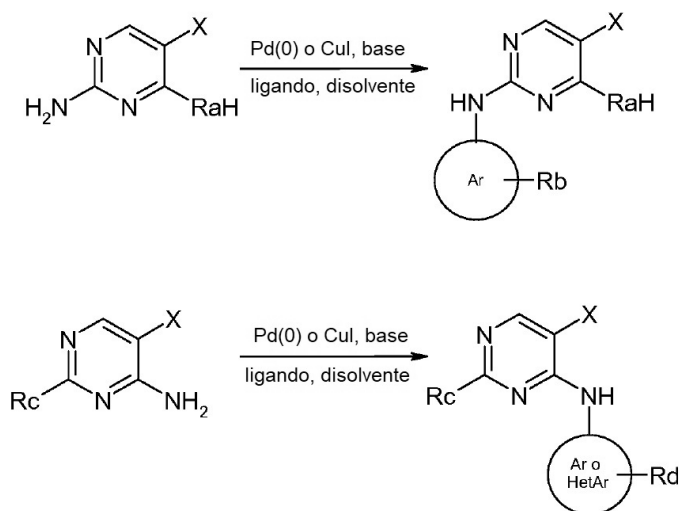
Esquema 12



Las 2,4-dicloropirimidinas 5-sustituidas disponibles comercialmente (A) se pueden hacer reaccionar directamente con anilinas o aminas en reacciones $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ para producir mezclas de productos de mono-sustitución Bi y Bii (Esquema 12). Dependiendo de las condiciones usadas y de la naturaleza de la anilina/amina y del grupo X, se puede formar un isómero predominante. En estas situaciones o en condiciones de mínima regioselectividad, los isómeros se pueden separar (completa o parcialmente) mediante el uso de cromatografía y/o cristalización. La asignación de la estructura a cada isómero puro se puede hacer mediante experimentos de RMN, en particular a través del uso de experimentos HMBC que pueden describir una correlación de 3 enlaces H-C entre el C4-NH y el C5-C en el caso del producto 4-sustituído, lo cual no es evidente en el isómero C2-NH. Alternativamente, se puede hacer reaccionar una mezcla de regioisómeros (Bi/Bii) con una segunda anilina/amina para producir una mezcla de productos Ci/Cii, que puede ser separada usando técnicas tales como HPLC preparativo (MDP) para producir los isómeros puros. La asignación de la estructura se puede realizar mediante comparación de los datos espectrales con los de los isómeros preparados mediante el método previo descrito anteriormente o directamente mediante experimentación de RMN.

Además de los desplazamientos de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de los grupos 2- y 4-cloro como se ha indicado anteriormente, los especialistas en la técnica reconocerán que también otros grupos pueden actuar como buenos grupos salientes que pueden ser desplazados por aminas y anilinas en las condiciones apropiadas. Los ejemplos de grupos desplazables incluyen, aunque sin limitación, alquiltio, alquilsulfonilo, bromo, triclorometilo, fluoro, sulfoniloxi y *N*-benzotriazoliloxi, y en todos los casos los grupos salientes 2 y 4 pueden ser iguales o diferentes. De hecho, en determinadas circunstancias puede ser preferido que los grupos desplazables 2 y 4 sean diferentes, ya que ofrece la oportunidad de aprovechar el potencial de diferentes grupos potenciales y controlar así la regioquímica de la reacción $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

Esquema 13

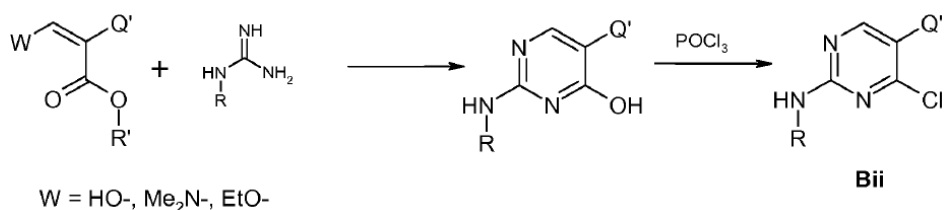


Otra estrategia para acceder a 2-anilino, 4-anilino o 2,4-dianilino-pirimidinas implica la arilación de una aminopirimidina catalizada con metales de transición. En un procedimiento típico, se calienta la 2- o 4-

aminopirimidina con un bromuro o yoduro de arilo o heteroarilo en presencia de yoduro de cobre (I), ligando de etilendiamina y base de carbonato potásico en dioxano. Otros reactivos usados habitualmente son Ph₂-pentadienona-Pd, NaOPh y XantPhos. Dependiendo de la naturaleza del grupo X en la posición 5 (correspondiente a R1 en la Fórmula 1), dichas reacciones pueden llevarse a cabo con 2,4-diaminopirimidinas y alguna preferencia por uno u otro grupo amino observado. Ra puede corresponder a un grupo amino NH-X₂R de Fórmula 1 o un precursor; Ar-Rb puede corresponder a un grupo fenilo sustituido de Fórmula 1; Rc puede corresponder a un grupo amino de Fórmula 1 o un precursor; Ar-Rd o HetAr-Rd pueden corresponder a NH-X₂R de Fórmula 1 o un precursor.

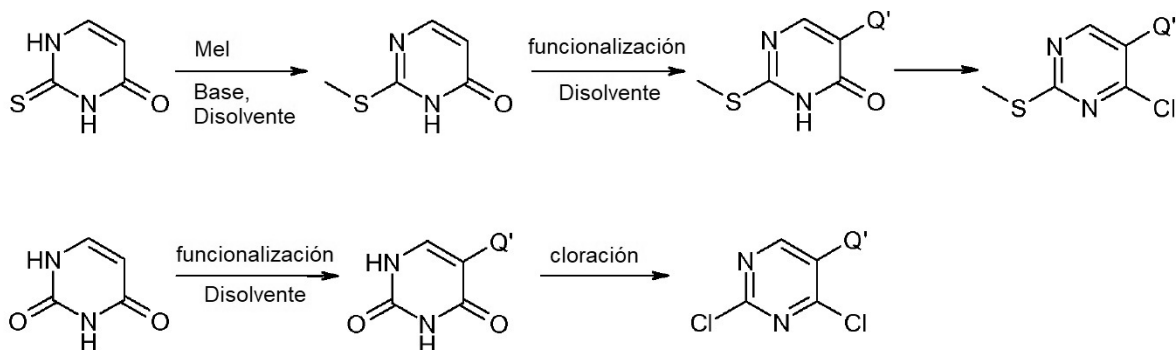
Además de refuncionalizar un sistema de pirimidina activada, uno también puede acceder a los derivados deseados a través de la construcción del propio anillo de pirimidina.

10 Esquema 14



Por ejemplo, la reacción de una guanidina sustituida apropiadamente con un éster de β-formilo sustituido apropiadamente, β-(dimetilamino)propenoato o β-(alcoxi)propenoato da lugar a una hidroxipirimidina como se indica en el anterior esquema. Dichas hidroxipirimidinas pueden ser cloradas usando reactivos tales como POCl₃ para formar intermedios análogos a los descritos en el Esquema 17 (Bii). La sustitución Q' en los reactivos podría ser la misma que en el grupo R1 final de la Fórmula 1 (Q), o diferente según sea necesario para permitir que tenga éxito el procedimiento químico de ciclación y/o halogenación. Cuando Q' es diferente a R1, la interconversión de Q' en R1 puede realizarse mediante múltiples métodos conocidos por el especialista en la técnica, describiéndose una lista no limitativa de los mismos más adelante en el presente documento.

20 Esquema 15



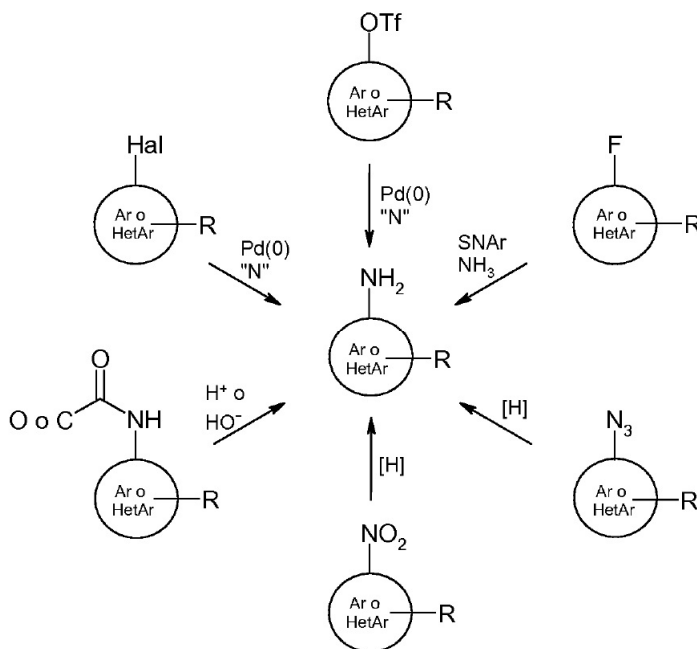
Otros métodos para acceder a derivados de pirimidina funcionalizados adecuadamente incluye la modificación de uracilo o tiouracilo disponible comercialmente. Por ejemplo, la S-metilación de tiouracilo usando yodometano y una base da lugar a un intermedio que puede ser funcionalizado en la posición C5 para introducir Q, o el precursor de Q, Q'. Un ejemplo de dicha funcionalización C5 es la halogenación usando bromo en ácido acético, N-yodosuccinimida en DMF o N-clorosuccinimida en ácido acético, que introducen un grupo bromo, yodo o cloro C5, respectivamente. Se pueden introducir grupos tales como CF₃ mediante reacción con CF₃I en presencia de FeSO₄, H₂O₂ y DMSO.

También se pueden usar procedimientos químicos C5 similares con el propio uracilo y convertir los derivados en derivados 4-cloro (para el derivado de tiouracilo) o de 2,4-dicloropirimidina, mediante reacción con reactivos tales como POCl₃.

Interconversión de grupo funcional:

Las diversas funcionalidades que aparecen en las moléculas diana y en los ejemplos (p.ej., X en la posición 5 del sistema de pirimidina, o en los grupos colgantes N-arilo o N-bencilo), pueden introducirse a través de la selección adecuada de materias primas, o cuando la funcionalidad final no está disponible directamente a través de este proceso, o cuando dicha funcionalidad puede estar comprometida durante el procedimiento químico posterior utilizado para construir la molécula final, también se pueden usar funcionalidades alternativas y transformarse posteriormente en la funcionalidad deseada final mediante métodos, en un puntos de la secuencia, determinados fácilmente por el especialista en la técnica.

- Por ejemplo, una lista no exhaustiva de dichas transformaciones incluye las conversiones: Ar/HetAr-OMe→ Ar/HetAr-OH (BBr₃), Ar/HetAr-NH₂→ Ar/HetAr-Cl (NaNO₂, CuCl), Ar/HetAr-Br→ Ar/HetAr-CN (Pd₂(dba)₃, Zn(CN)₂, DPPF), Me→CO₂H (KMnO₄), CO₂H→CO₂Me (MeOH, H₂SO₄), OH→OAlquilo (haluro de alquilo, base), CO₂H→CONR'R'' (EDC, HOAt, DIPEA, HNR'R''), Ar/HetAr-Br→Ar/HetAr-CO₂Me (Pd₂(dba)₃, DPPF, CO(g), MeOH), Br→CO₂H (^tBuLi, CO₂), Ar/HetAr-H→ Ar/HetAr-Br (NBS), CN→CO₂H (H₂SO₄ conc.), Ar/HetAr-Br→ Ar/HetAr-NR'R'' (Pd₂(dba)₃, DPPF, HNR'R''), Ar/HetAr-I/Br→ Ar/HetAr-CF₃ (CF₃CO₂Na, CuI, NMP). A continuación se muestran otros ejemplos de interconversión de grupos funcionales (FGI) relacionados con la generación de sintones de anilina y bencilamina usados para el procedimiento químico SNAr con 2,4-dicloropirimidinas, o pirimidinas con otros grupos salientes desplazables.

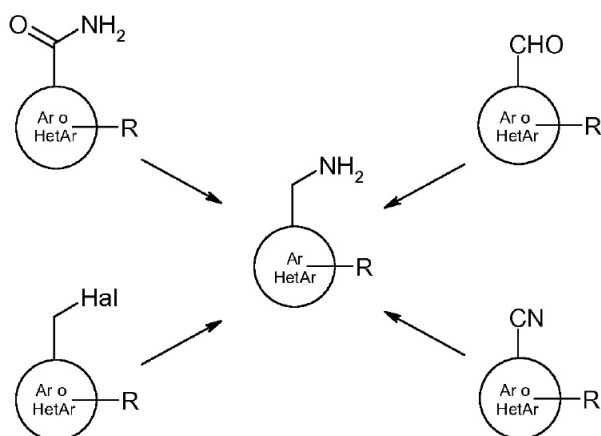
10 Esquema 16

- Tal como se muestra en el Esquema 16, los nitro- o azido-bencenos se pueden reducir al compuesto de anilina deseado en un rango de condiciones. Típicamente la hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd/C en disolventes tales como metanol, etanol, acetato de etilo dará lugar al producto deseado. En el caso de la reducción de azida, las condiciones de Staudinger con Ph₃P pueden usarse eficazmente. Para la conversión de la propia anilina se encuentran disponibles comercialmente muchos precursores de anilina. Los derivados de *N*-acilo tales como las amidas pueden ser hidrolizados en condiciones ácidas o básicas para producir anilina. En el caso de los carbamatos, p.ej., anilinas protegidas con terc-butoxicarbonilo (BOC), el grupo acilo puede ser eliminado con HCl en disolventes tales como dioxano o mediante el uso de TFA en DCM. Las anilinas protegidas con FMOC requieren condiciones básicas, típicamente piperidina en DMF para eliminar el resto de acilo.

Cuando R es un grupo atractor de electrones y/o cuando el sistema aromático es un heterociclo π -deficiente, un fluoro (u otro halógeno o triflato), idealmente conjugado con dicho fluoro, puede ser desplazado en condiciones de SNAr con el mismo amoníaco o con un equivalente de amoníaco o precursor.

- Los haluros de arilo o heteroarilo y los triflatos también pueden hacerse reaccionar mediante catálisis de metales de transición con equivalentes o precursores de amoníaco para permitir la introducción de la funcionalidad de nitrógeno. El especialista en la técnica apreciará el gran número de catalizadores, ligandos, bases y disolventes citados en la amplia bibliografía disponible, y que se encuentran disponibles comercialmente para esta conversión.

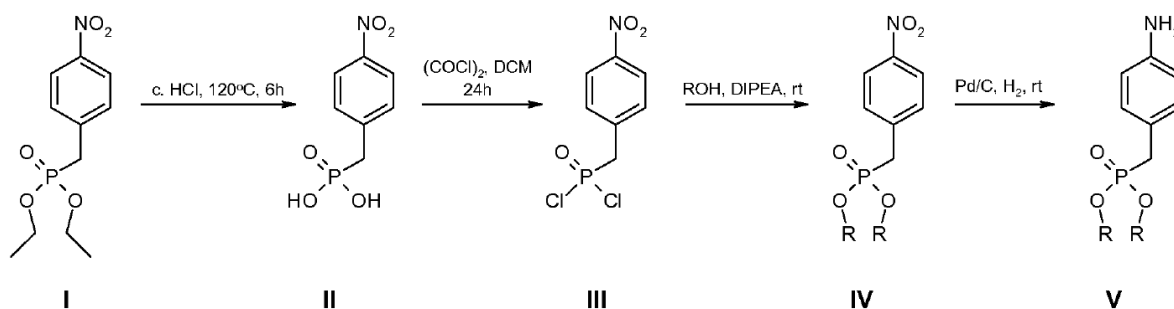
Esquema 17



5 Las bencilaminas como sintonas en la reacción de S_NAr con 2,4-dicloropirimidinas o pirimidinas con otros grupos salientes 2 y 4 desplazables, también pueden prepararse a través de una serie de diferentes estrategias. En el Esquema 22 se indican algunos ejemplos representativos de algunas de las rutas más comunes usadas. Las amidas primarias se pueden reducir a las bencilaminas diana con agentes reductores tales como $LiAlH_4$ y complejos de borano; los aldehídos sufren una aminación reductiva con equivalentes de amoníaco en presencia de agentes reductores tales como $NaCN(BH_3)$ y $Na(OAc)_3BH$; los haluros de bencilo sufren desplazamientos S_N2 típicos con equivalentes o precursores de amoníaco, y los benzonitrilos pueden reducirse con una serie de agentes reductores de los cuales el níquel Raney y $LiAlH_4$ son ejemplos no limitativos.

10 *Ejemplo de síntesis de dialquil (4-aminobencil)fosfonatos a partir de otros dialquil fosfonatos:*

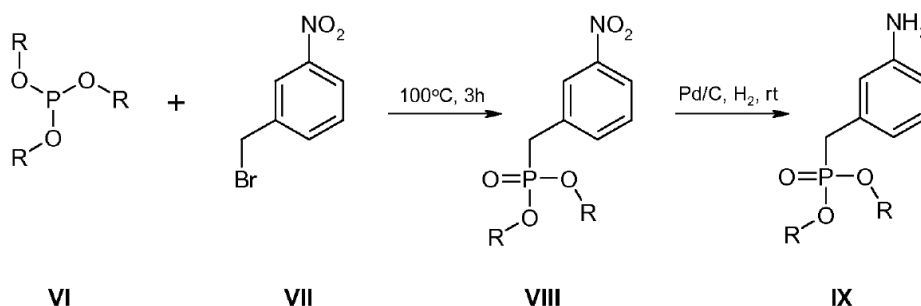
Esquema 18



15 Los ejemplos de dialquil (4-aminobencil)fosfonatos pueden prepararse según el Esquema 18. Por ejemplo, se puede hidrolizar dietil (4-nitrobencil)fosfonato I disponible comercialmente al correspondiente ácido fosfónico II usando ácido clorhídrico concentrado. Este ácido puede ser convertido en dicloruro fosfónico III con cloruro de oxalilo y reaccionar con alcoholes alquílicos para dar lugar a dialquil fosfonatos IV. El grupo nitro puede ser reducido mediante múltiples métodos que incluyen la hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio para dar lugar a dialquil (4-aminobencil)fosfonatos V.

Ejemplo de síntesis de dialquil (3-aminobencil)fosfonatos vía procedimiento de Michaelis-Arbuzov:

20 Esquema 19

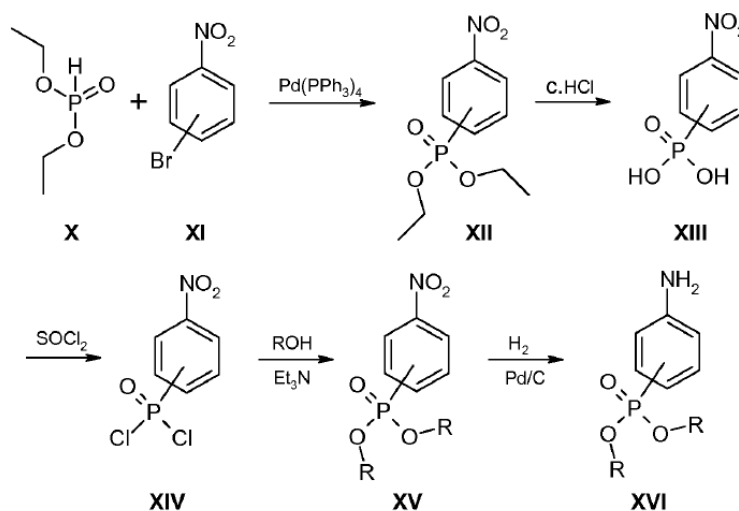


Los dialquil bencilfosfonatos también pueden prepararse utilizando el procedimiento de Michaelis-Arbuzov, mediante calentamiento de trialquilfosfitas VI con 1-bromometil-3- o 4-nitrobenzoceno VII para dar lugar a dialquil (3- o 4-nitrobenzil)fosfonatos VIII directamente (Esquema 19). El grupo nitro se puede reducir en varias condiciones conocidas por el especialista en la técnica, que incluyen, aunque sin limitación, la hidrogenación catalítica en presencia de paladio o carbón vegetal, para dar lugar a dialquil (3- o 4-aminobencil)fosfonatos IX.

5

Ejemplo de síntesis de dialquil (3- y 4-aminofenil)fosfonatos vía procedimiento de acoplamiento con Pd(0):

Esquema 20



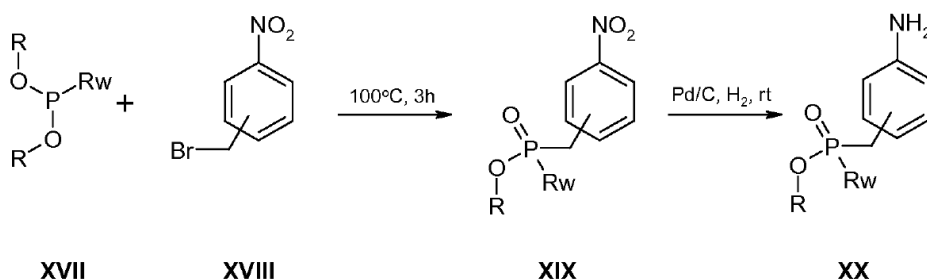
10

Los dialquil 3- o 4-aminofenilfosfonatos se pueden preparar como se muestra en el Esquema 20. Las reacciones catalizadas por paladio de *p*- o *m*-bromonitrobenzoceno XI con dietil fosfonato X dan lugar a dietil 3- o 4-nitrofenilfosfonatos XII. Estos fosfonatos pueden hidrolizarse en los correspondientes ácidos fosfónicos XIII con ácido clorhídrico concentrado y después ser tratados con cloruro de tionilo para dar lugar a dicloruros fosfónicos XIV. La reacción de dichos dicloruros con alcoholes produce ésteres de dialquil 3- o 4-nitrofenil fosfonato XV que puede ser reducida en las correspondientes anilinas XVI por hidrogenación.

15

Ejemplo de síntesis de alquil (3- y 4-aminobencil)alquilfosfinatos vía procedimiento de Michaelis-Arbuzov:

Esquema 21



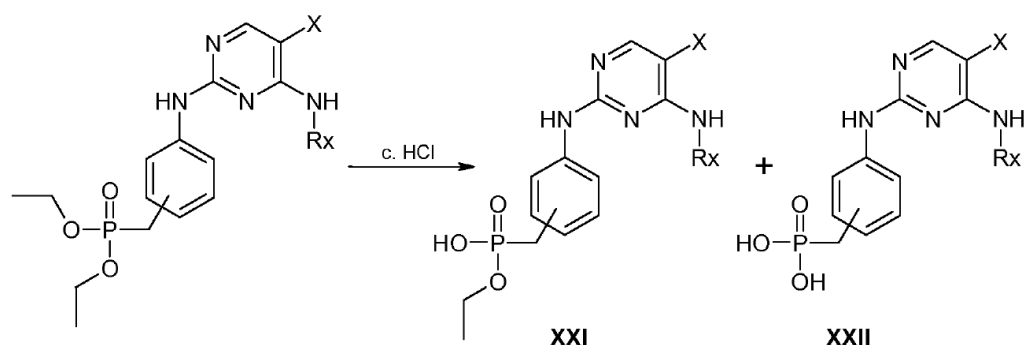
20

Los ejemplos de intermedios de alquil fosfinato pueden prepararse según el Esquema 21 usando el procedimiento de Michaelis-Arbuzov. Por ejemplo, las *p*- o *m*-nitrobenzilbromuros XVIII pueden calentarse con dietoximetilfosfina XVII pura (es decir, R = Et, R_w = Me) para dar lugar a etil metil(4- o 3-nitrobenzil)fosfinato XIX. Los materiales nitro resultantes pueden ser reducidos mediante una variedad de métodos que incluyen la hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio para dar lugar a los aminobencilfosfinatos apropiados XX, en este caso etil (3- o 4-aminobencil)metilfosfinato.

Ejemplo de síntesis de alquil hidrógeno fosfonatos y ácidos fosfónicos por hidrólisis de dialquil fosfonatos:

25

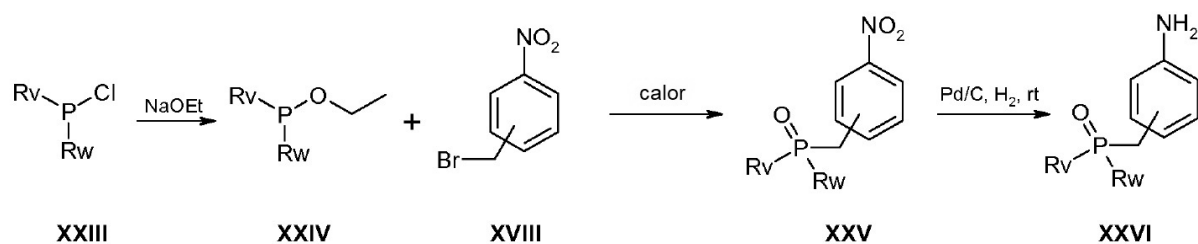
Esquema 22



5 Tal como se muestra en el Esquema 22, se pueden sintetizar alquil hidrógeno fosfonatos XXI y ácidos fosfónicos XXII a partir de los correspondientes dietil fosfonatos por hidrólisis con ácido clorhídrico concentrado. La detención de la reacción antes de que se produzca la hidrólisis completa permite el aislamiento tanto del alquil hidrógeno fosfonato como del ácido fosfónico mediante técnicas cromatográficas tales como HPLC preparativa.

Ejemplo de síntesis de óxidos de dialquil (3- y 4-aminobencil)fosfina vía procedimiento de Michaelis-Arbusov

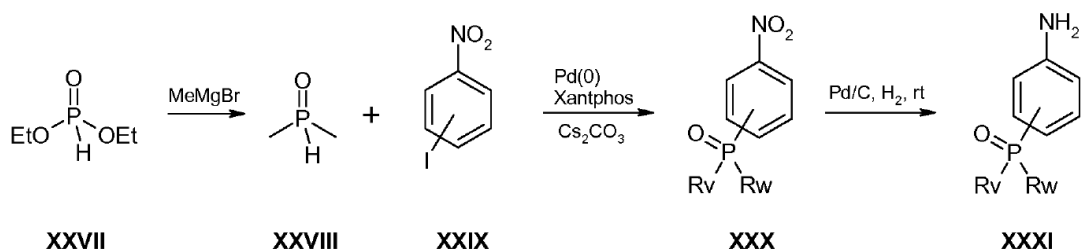
Esquema 23



10 Se pueden preparar óxidos de dialquil bencilfosfina según el Esquema 23 mediante reacción de un cloruro dialquilfosfinoso XXIII, p.ej., clorodimetilfosfina con un alcóxido, p.ej., etóxido sódico, para formar un intermedio de alquil dialquilfosfinita XXIV, en este ejemplo etil dimetilfosfinita. Esta fosfinita intermedia puede hacerse reaccionar sin aislamiento o purificación con un haluro de bencilo, p.ej., 3- o 4-nitrobencilbromuro XVIII a temperaturas elevadas utilizando el procedimiento de Michaelis-Arbusov para dar lugar a los óxidos de dialquil bencilfosfina XXV deseados, en este caso óxido de dimetil(3- o 4-nitrobencil)fosfina. El grupo nitro de este ejemplo puede ser reducido usando
15 una variedad de condiciones, por ejemplo hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón vegetal para dar lugar a los óxidos de dialquil (3- y 4-aminobencil)fosfina XXVI.

Ejemplo de síntesis de óxidos de dialquil (3- y 4-aminofenil)fosfina vía procedimiento de acoplamiento mediado por Pd(0)

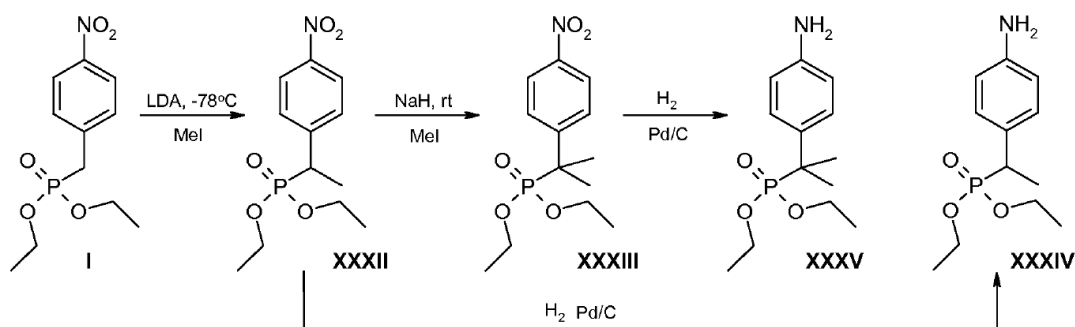
Esquema 24



20 Los óxidos de dialquil (3- y 4-aminofenil)fosfina se pueden preparar como se indica en el Esquema 24. La reacción de dietil fosfonato XXVII con un bromuro de alquil magnesio (p.ej., bromuro de metil magnesio) a entre 0°C y temperatura ambiente (rt) da lugar a un óxido de dialquilfosfina XXVIII (p.ej., óxido de dimetilfosfina) que puede someterse a un acoplamiento catalizado por paladio con 3- o 4-nitroiodobenceno XXIX para dar lugar al óxido de dialquil 3- o 4-nitrofenilfosfina XXX (p.ej., óxido de dimetil 3- o 4-nitrofenilfosfina). El grupo nitro puede ser reducido mediante múltiples métodos, que incluyen la hidrogenación catalítica para dar lugar a los intermedios de anilina deseados XXXI.
25

Ejemplo de síntesis de la dialquilación de dialquil bencilfosfonatos:

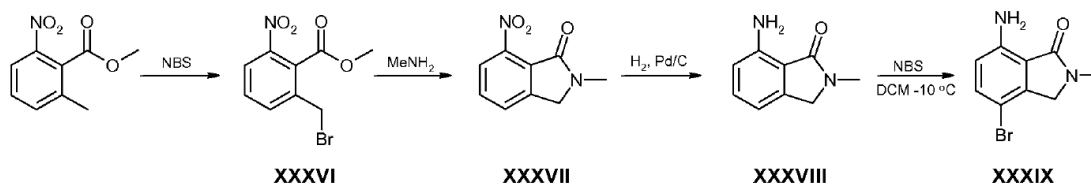
Esquema 25



Los dialquil bencilfosfonatos tales como dietil (4-nitrobenzyl)fosfonato I, pueden monoalquilarse en el carbono bencílico por reacción con una base fuerte, de la que LDA es un ejemplo no limitativo, seguido de la introducción de un haluro de alquilo adecuado tal como yodometano. El producto monoalquilado formando de este modo XXXII puede ser alquilado una segunda vez en el carbono bencílico por desprotonación con hidruro sódico y reacción con un haluro de alquilo tal como yodometano para producir los derivados XXXIII. En el ejemplo mostrado en el esquema, los productos nitro-derivados pueden ser reducidos en las correspondientes anilinas XXXIV y XXXV mediante métodos tales como la hidrogenación catalítica.

Ejemplo de síntesis de derivados de 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

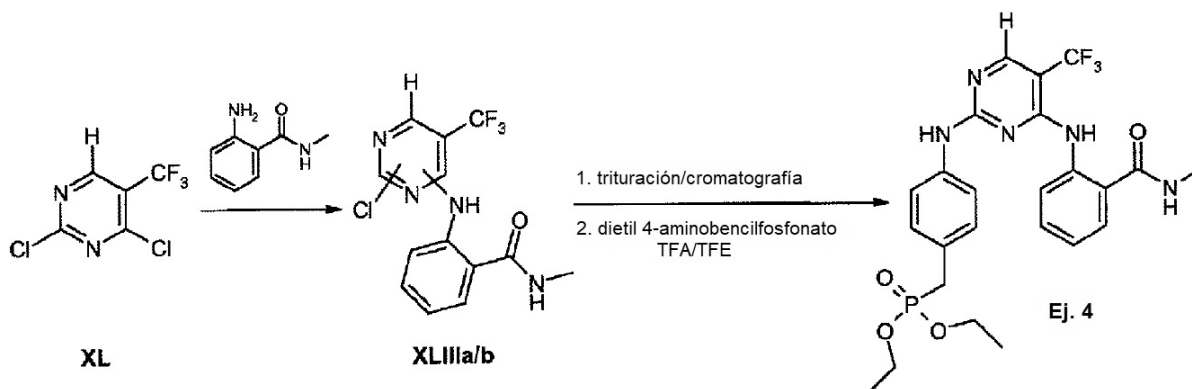
Esquema 26



Se pueden preparar derivados de amino lactama según el Esquema 26. Se puede bromar el metil 2-metil-6-nitrobenzoato en la posición bencílica con NBS para producir el derivado XXXVI. Este éster puede ser ciclado con metilamina para dar lugar a la nitro lactama XXXVII, que se puede reducir al derivado de anilina XXXVIII. La bromación de XXXVIII a baja temperatura produce la 7-amino-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona XXXIX. Este material puede hacerse reaccionar con derivados de 4-cloropirimidina y después ser sometido a procedimientos químicos conocidos por los especialistas en la técnica que convierten la funcionalidad bromo en otros grupos de utilidad, de los cuales alcoxi, alquilo, arilo, hetarilo, heterociclilo y cicloalquilo son ejemplos no limitativos.

Ejemplo de procedimiento para la síntesis de N-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]benzamidás 2-sustituidas:

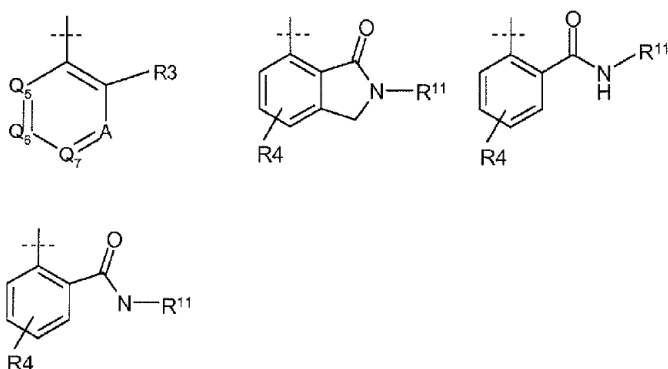
p.ej. dietil (4-[[4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato (Ejemplo Comparativo 4)



La reacción de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina XL con 2-amino-*N*-metil-benzamida disponibles comercialmente y diisopropiletilamina a temperatura ambiente a lo largo de una noche da lugar a una mezcla de 2-{{2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino}-*N*-metilbenzamida y 2-{{4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-*N*-metilbenzamida (XLIIIa/XLIIIb). La trituración de la mezcla con cloruro de metileno produce una muestra pura del producto 4-sustituido deseado XLIIIa. La concentración de los licores madre y la purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 5% en cloruro de metilo como eluyente, aislando el material menos polar, produce más isómero 4-sustituido puro más una mezcla de isómeros que puede ser sometida a una cromatografía adicional si se desea. La reacción de 2-{{2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino}-*N*-metilbenzamida XLIIIa con anilinas tales como dietil (4-aminobencil)fosfonato en presencia de TFA y TFE con radiación microondas da lugar a los productos deseados (p.ej., dietil (4-{{4-{{2-(metilcarbamoil)fenil]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato, Ejemplo Comparativo 4).

Esquema 27

El acceso a varios compuestos de la descripción, a través de los precursores correspondientes a R de la Fórmula 1, se puede conseguir según los métodos mostrados a continuación, en los que los ejemplos no limitativos de R pueden ser:



El intermedio de partida puede ser cualquier precursor de bromo arilo o heteroarilo de R que pueda unirse a un núcleo de pirimidina en cualquier etapa, según se describe en la presente memoria a través de una amina. El anillo condensado genérico representa un anillo opcional sustituido opcionalmente u otro sustituyente como los descritos anteriormente para R.

La reacción 1 del Esquema 27 muestra un acoplamiento cruzado de paladio con un grupo arilo o heteroarilo cualquiera (Ar_1) en condiciones Suzuki con un borano o boronato apropiado.

Las reacciones 2, 3 y 10 también muestran acoplamientos de Pd usados para obtener la diversidad deseada en diferentes sustituyentes cíclicos. El compuesto bromado de partida puede ser tratado como en la reacción 2 con un boronato cíclico funcionalizado apropiadamente. En los casos apropiados, el compuesto resultante puede ser reducido, por ejemplo mediante hidrogenación.

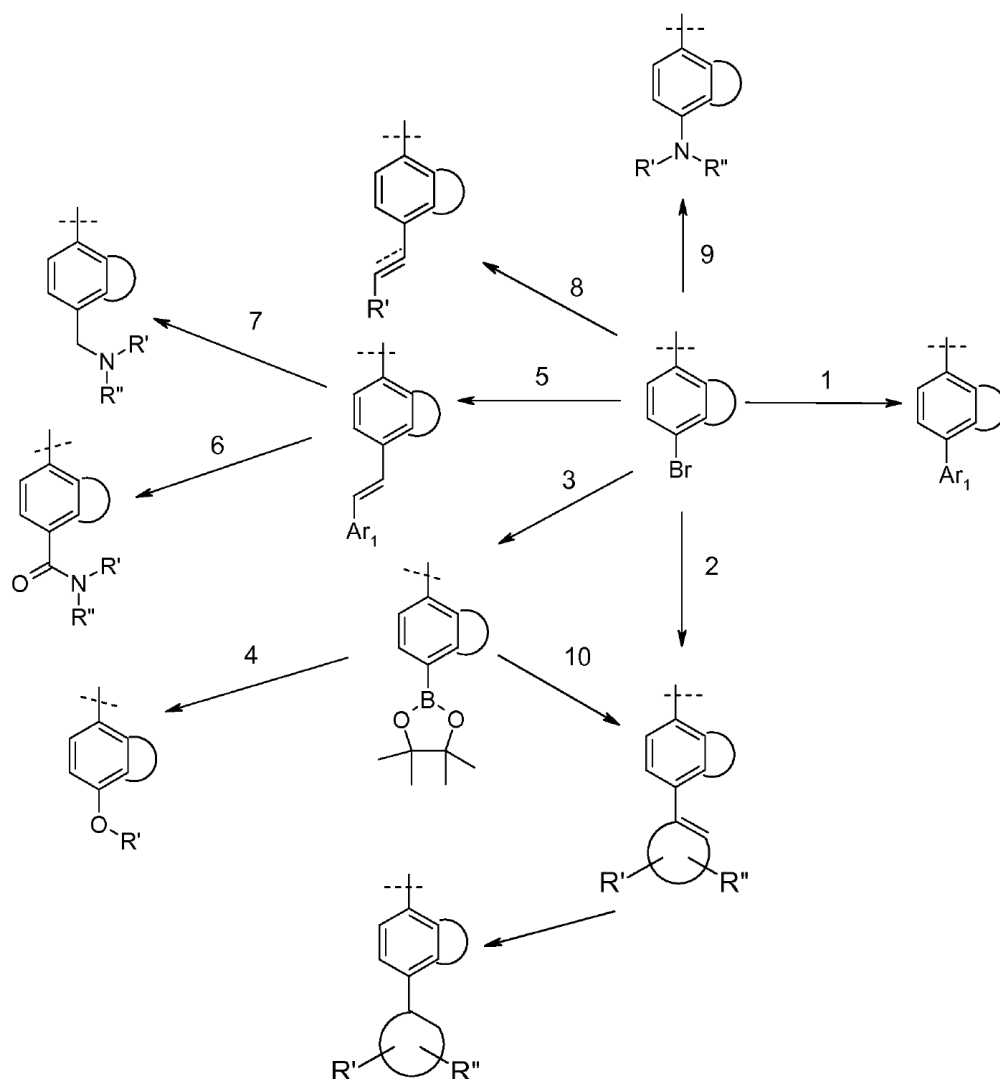
Alternativamente, la funcionalidad de los reactivos se puede revertir como en las reacciones 3 y 10. R' y R'' representan cualesquier sustituyentes contemplados en la presente memoria.

El producto boronato de la reacción 3 puede funcionalizarse como en la reacción 4, en condiciones de tratamiento con KHF_2 , seguido de una alquilación.

Según las reacciones 5-7, en el grupo R se puede introducir la funcionalidad amino alquilo y amida. Se puede acoplar un bromuro de arilo apropiado con ácido fenil borónico, seguido de una aminación reductiva o de un acoplamiento de amida.

Se puede usar una modificación con la mostrada en la reacción 8 para introducir un espaciador de alquino insaturado para un grupo funcional, vía acoplamiento mediado por Pd con un alquino.

Además, el bromo puede ser reemplazado por una amina.



PREPARACIONES

Dietil (3-aminobencil)fosfonato

- 5 Una mezcla de bromuro de 3-nitrobencilo (648 mg, 3,00 mmol) y trietil fosfita (0,669 mL, 3,90 mmol) se agitó a 140 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El exceso de trietil fosfita se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con MeOH al 2% en diclorometano para producir dietil (3-nitrobencil)fosfonato, 0,80 g (rendimiento: 98%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 3,43 (d, J = 22,0 Hz, 2 H), 4,08 (q, J = 6,8 Hz, 4 H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 273,99 (MH^+). HPLC: t_R = 2,92 min (ZQ3, polar_5 min).
- 10 Una disolución del dietil (3-nitrobencil)fosfonato preparado como se ha descrito, en MeOH (5 mL) fue hidrogenada en presencia de Pd/C al 10% (100 mg) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar al producto deseado dietil (3-aminobencil)fosfonato (0,690 g; rendimiento: 95%), que fue usado directamente en las reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 6 H), 3,04 (d, J = 21,6 Hz, 2 H), 3,66 (s, br, 2 H), 4,01 (q, J = 7,2 Hz, 4 H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,67-6,68 (m, 2 H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 244,00 (MH^+). HPLC: t_R = 2,24 min (ZQ3, polar_5 min).

Dietil (2-aminobencil)fosfonato

- 20 Preparado según el procedimiento descrito para el dietil (3-aminobencil)fosfonato. El intermedio dietil (3-nitrobencil)fosfonato se obtuvo con un rendimiento del 97% en forma de aceite marrón. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 6 H), 3,79 (d, J = 22,8 Hz, 2 H), 4,01 (q, J = 7,2 Hz, 4 H), 7,48-7,53 (m, 2 H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 273,99 (MH^+). HPLC: t_R = 2,89 min (ZQ3, polar_5 min).

El dietil (2-aminobencil)fosfonato se obtuvo con un rendimiento del 94%, y se usó directamente en las siguientes reacciones sin ninguna purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,24$ (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H), 3,12 (d, $J = 20,8$ Hz, 2 H), 3,98 (q, $J = 7,2$ Hz, 4 H), 4,25 (s, br, 2 H), 6,70-6,75 (m, 2 H), 7,01-7,08 (m, 2 H). MS (ES^+): m/z 244,00 (MH^+). HPLC: $t_R = 2,63$ min (ZQ3, polar_5 min).

5 Dietil [1-(4-aminofenil)etil]fosfonato

Se añadió gota a gota LDA 2 M en THF (1,83 mL, 3,66 mmol) en atmósfera de N_2 , a una disolución agitada de dietil (4-nitrobencil)fosfonato (1,00 g, 3,66 mmol) en THF (10 mL) a -78°C . Después de 1 hora, se añadió gota a gota yodometano (0,456 mL, 7,32 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3-4 h. Entonces se añadió agua (10 mL) lentamente seguido de EtOAc (20 mL). Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO_4), concentradas a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos, para dar lugar a 180 mg de dietil [1-(4-nitrofenil)etil]fosfonato puro (rendimiento: 17%) y 680 mg de una mezcla de dietil (4-nitrobencil)fosfonato y dietil [2-(4-nitrofenil)propan-2-il]fosfonato.

10 Dietil [1-(4-nitrofenil)etil]fosfonato: RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 1,19$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,5 H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,5 H), 3,52 (q, $J = 7,6$ Hz, 0,5 H), 3,57 (q, $J = 7,6$ Hz, 0,5 H), 3,93-4,00 (m, 2 H), 4,06-4,10 (m, 2 H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 2 H), 8,20 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 2 H). MS (ES^+): m/z 288,09 (MH^+). HPLC: $t_R = 1,36$ min (UPLC TOF, polar).

20 Una disolución de dietil [1-(4-nitrofenil)etil]fosfonato (180 mg) en MeOH (5 mL) se hidrogenó en presencia de Pd/C al 10% (50 mg) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a 150 mg del producto deseado dietil [1-(4-aminofenil)etil]fosfonato (rendimiento: 94%), que se usó directamente en las reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,16$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1,5 H), 1,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1,5 H), 3,01-3,10 (m, 1 H), 3,76-3,82 (m, 1 H), 3,89-3,93 (m, 1 H), 3,97-4,03 (m, 2 H), 6,66-6,68 (m, 2 H), 7,12-7,15 (m, 2 H). MS (ES^+): m/z 258,04 (MH^+). HPLC: $t_R = 2,20$ min (ZQ3, polar_5 min).

25 Dietil [2-(4-aminofenil)propan-2-il]fosfonato

Una disolución de dietil [1-(4-nitrofenil)etil]fosfonato (206 mg, 0,717 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , se trató en porciones con NaH (60% en aceite mineral, 143 mg, 3,58 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 min y a continuación se añadió gota a gota yodometano (0,268 mL, 4,30 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 5 h. Se añadió lentamente agua (10 mL) seguido de EtOAc (20 mL). Las capas fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO_4), concentradas a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano para dar lugar a 103 mg del producto deseado dietil [2-(4-nitrofenil)propan-2-il]fosfonato (rendimiento: 48%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 1,22$ (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H), 1,64 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 3,94-4,01 (m, 4 H), 7,78 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Hz, 2 H), 8,21 (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 2 H). MS (ES^+): m/z 302,11 (MH^+). HPLC: $t_R = 1,44$ min (UPLC TOF, polar).

35 El dietil [2-(4-nitrofenil)propan-2-il]fosfonato (103 mg) preparado como se ha descrito anteriormente, fue hidrogenado en presencia de Pd/C al 10% (50 mg) en MeOH (5 mL) durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a 92,5 mg del producto deseado [2-(4-aminofenil)propan-2-il]fosfonato (rendimiento: 99%), que se usó en reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,20$ (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H), 1,54 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 3,65 (s, br, 2 H), 3,80-3,94 (m, 2 H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,32 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 2 H). MS (ES^+): m/z 272,02 (MH^+). HPLC: $t_R = 2,45$ min (ZQ3, polar_5 min).

40 3-[(Dimetilfosforil)metil]anilina

Una disolución de clorodimetilfosfina (250 mg, 2,60 mmol) en THF (0,7 mL) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de óxido sódico (194 mg, 2,85 mmol) en THF (0,8 mL) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se trató con 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (560 mg, 2,59 mmol). La mezcla se agitó entonces en atmósfera de nitrógeno a 100°C en un tubo sellado durante 2 h, se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano para dar lugar a 153 mg de óxido de dimetil(3-nitrobencil)fosfano (rendimiento: 28%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,53$ (d, $J = 12,4$ Hz, 6 H), 3,27 (d, $J = 14,0$ Hz, 2 H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 214,00 (MH^+). HPLC: $t_R = 2,16$ min (ZQ3, polar_5 min).

55 El óxido de dimetil(3-nitrobencil)fosfano (153 mg) producido como se ha descrito anteriormente fue hidrogenado en presencia de Pd/C al 10% (100 mg) en MeOH (5 mL) a lo largo de la noche. La mezcla fue filtrada y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a 128 mg del producto deseado 3-[(dimetilfosforil)metil]anilina (rendimiento: 96%), que se usó en las reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,44$ (d, $J = 12,8$ Hz, 6 H), 3,06 (d, $J = 15,6$ Hz, 2 H), 3,81 (s, br, 2 H), 6,55-6,58 (m, 3 H), 7,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 184,02 (MH^+). HPLC: $t_R = 0,58$ y $0,90$ min (ZQ3, polar_5 min).

4-[(Dimetilfosforil)metil]anilina

Preparada según el procedimiento descrito anteriormente para la 3-[(dimetilfosforil)metil]anilina usando 1-(bromometil)-4-nitrobenceno. El intermedio nitro óxido de dimetil(4-nitrobencil)fosfano se obtuvo con un rendimiento del 21%.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,51 (d, J = 12,8 Hz, 6 H), 3,27 (d, J = 14,4 Hz, 2 H), 7,47 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2 H). MS (ES^+): m/z 214,00 (MH^+). HPLC: t_R = 2,17 min (ZQ3, polar_5 min).

La 4-[(dimetilfosforil)metil]anilina se obtuvo con un rendimiento del 95%, y se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,41 (d, J = 12,4 Hz, 6 H), 3,05 (d, J = 15,2 Hz, 2 H), 3,74 (s, br, 2 H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 2 H). MS (ES^+): m/z 184,01 (MH^+). HPLC: t_R = 0,56 y 0,75 min (ZQ3, polar_5 min).

10

3-[(Dietilfosforil)metil]anilina

Preparada según el procedimiento descrito anteriormente para la 3-[(dimetilfosforil)metil]anilina usando clorodietilfosfina. El intermedio nitro óxido de dietil(3-nitrobencil)fosfano se obtuvo con un rendimiento del 80%.

- 15 RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,17 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,73-1,85 (m, 4 H), 3,40 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 242,01 (MH^+). HPLC: t_R = 2,45 min (ZQ3, polar_5 min).

El derivado de anilina 3-[(dietilfosforil)metil]anilina se obtuvo con un rendimiento del 97%, y se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,12-1,20 (m, 6 H), 1,62-1,71 (m, 4 H), 3,03 (d, J = 14,4 Hz, 2 H), 3,72 (s, br, 2 H), 6,56-6,62 (m, 3 H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 212,02 (MH^+). HPLC: t_R = 1,62 min (ZQ3, polar_5 min).

20

3-[(Dietilfosforil)metil]anilina

Preparada según el procedimiento descrito anteriormente para la 3-[(dimetilfosforil)metil]anilina usando clorodietilfosfina y 1-(bromometil)-4-nitrobenceno. El intermedio nitro óxido de dietil(4-nitrobencil)fosfano se obtuvo con un rendimiento del 70%.

- 25 RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,17 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,74-1,84 (m, 4 H), 3,40 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 7,55 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 2 H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 2 H). MS (ES^+): m/z 241,99 (MH^+). HPLC: t_R = 2,45 min (ZQ3, polar_5 min).

El derivado de anilina 4-[(dietilfosforil)metil]anilina se obtuvo con un rendimiento del 97%, y se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,12-1,20 (m, 6 H), 1,59-1,68 (m, 4 H), 3,02 (d, J = 14,4 Hz, 2 H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,02 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 2 H). MS (ES^+): m/z 212,02 (MH^+). HPLC: t_R = 1,14 min (ZQ3, polar_5 min).

30

3-[(dipropan-2-ilfosforil)metil]anilina

Preparada según el procedimiento descrito anteriormente para 3-[(dimetilfosforil)metil]anilina usando cloruro dipropan-2-ilfosforoso. El intermedio nitro óxido de (3-nitrobencil)(dipropan-2-il)fosfano se obtuvo con un rendimiento del 75%.

35

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,13-1,21 (m, 12 H), 2,08-2,18 (m, 2 H), 3,42 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 270,04 (MH^+). HPLC: t_R = 2,74 min (ZQ3, polar_5 min).

El derivado de anilina 3-[(dipropan-2-ilfosforil)metil]anilina se obtuvo con un rendimiento del 91%, y se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,12-1,19 (m, 12 H), 2,05-2,13 (m, 2 H), 3,12 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 6,60-6,70 (m, 3 H), 7,03 (t, J = 7,6 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 240,04 (MH^+). HPLC: t_R = 2,07 min (ZQ3, polar_5 min).

40

4-[(dipropan-2-ilfosforil)metil]anilina

Preparada según el procedimiento descrito anteriormente para 3-[(dimetilfosforil)metil]anilina usando cloruro dipropan-2-ilfosforoso y 1-(bromometil)-4-nitrobenceno. El intermedio nitro óxido de (4-nitrobencil)(dipropan-2-il)fosfano se obtuvo con un rendimiento del 85%.

45

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,14-1,21 (m, 12 H), 2,08-2,18 (m, 2 H), 3,41 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 7,61 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 2 H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2 H). MS (ES^+): m/z 270,04 (MH^+). HPLC: t_R = 2,74 min (ZQ3, polar_5 min).

El derivado de anilina 4-[(dipropan-2-ilfosforil)metil]anilina se obtuvo con un rendimiento del 92%, y se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,10-1,17 (m, 12 H),

50

2,02-2,10 (m, 2 H), 3,10 (d, $J = 12,4$ Hz, 2 H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,07 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 2 H). MS (ES⁺): m/z 240,04 (MH⁺). HPLC: $t_R = 1,91$ min (ZQ3, polar_5 min).

Óxido de dimetilfosfano

5 Se añadió lentamente gota a gota dietil fosfita (1,29 mL, 10 mmol) a una disolución de bromuro de metil magnesio en THF (1,4 M, 21,4 mL, 30 mmol) a 0 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 h se añadió con cuidado una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 mL), seguida de MeOH (10 mL). Los sólidos blancos producidos fueron retirados por filtración y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar al producto deseado de óxido de dimetilfosfano en forma de un aceite transparente (0,45 g, rendimiento: 58%). Este material fue secado adicionalmente mediante destilación azeotrópica del agua usando tolueno antes de ser usado en reacciones posteriores.

10 RMN de ¹H (D₂O, 400 MHz): $\delta = 1,68$ (dd, $J = 4,0, 14,4$ Hz, 6 H), 7,09 (dq, $J = 4,0, 489,2$ Hz, 1 H).

4-(Dimetilfosforil)anilina

15 Una suspensión desgasificada de 1-yodo-4-nitrobenceno (90 mg, 0,36 mmol), óxido de dimetilfosfano (29,2 mg, 0,38 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio (3,31 mg, 0,0036 mmol), XantPhos (6,27 mg, 0,0108 mmol) y Cs₂CO₃ (165 mg, 0,506 mmol) en dioxano seco (0,4 mL) se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se concentró a vacío, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano para dar lugar a 26 mg de óxido de dimetil(4-nitrofenil)fosfano (rendimiento: 36%).

RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): $\delta = 1,86$ (d, $J = 13,6$ Hz, 6 H), 8,06 (dd, $J = 8,8, 10,8$ Hz, 2 H), 8,38 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 2 H). MS (ES⁺): m/z 199,96 (MH⁺). HPLC: $t_R = 1,96$ min (ZQ3, polar_5 min).

20 El óxido de dimetil(4-nitrofenil)fosfano producido como se ha descrito anteriormente fue hidrogenado en presencia de Pd/C al 10% (15 mg) en MeOH (5 mL) durante 2 h. La mezcla se filtró a continuación y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a 19 mg del producto deseado 4-(dimetilfosforil)anilina (rendimiento: 86 %) que se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,67$ (d, $J = 12,8$ Hz, 6 H), 4,11 (s, br, 2 H), 6,73 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 2 H), 7,48 (dd, $J = 8,4, 11,2$ Hz, 2 H). MS (ES⁺): m/z 170,04 (MH⁺). HPLC: $t_R = 1,23$ min (ZQ3, polar_5 min).

3-(Dimetilfosforil)anilina

Preparada según el procedimiento descrito anteriormente para la 4-(dimetilfosforil)anilina usando 1-yodo-3-nitrobenceno. El intermedio nitro óxido de dimetil(3-nitrofenil)fosfano se obtuvo con un rendimiento del 27%.

30 RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): $\delta = 1,87$ (d, $J = 13,6$ Hz, 6 H), 7,83 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1 H), 8,19 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,66 (dt, $J = 1,6, 12,0$ Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z 199,96 (MH⁺). HPLC: $t_R = 2,06$ min (ZQ3, polar_5 min).

35 El derivado de anilina 3-(dimetilfosforil)anilina se obtuvo con un rendimiento del 96%, y se usó directamente en las reacciones posteriores sin purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,69$ (d, $J = 12,8$ Hz, 6 H), 3,91 (s, br, 2 H), 6,81 (dt, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1 H), 6,97 (dd, $J = 7,6, 11,6$ Hz, 1 H), 7,12 (dt, $J = 2,0, 13,2$ Hz, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H). MS (ES⁺): m/z 170,02 (MH⁺). HPLC: $t_R = 1,27$ min (ZQ3, polar_5 min).

Dietil (4-aminofenil)fosfonato

Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (3,0 g, 25 mmol), *p*-bromonitrobenceno (50 g, 250 mmol), dietil fosfonato (51,5 g, 370 mmol) y trietilamina (50 g, 500 mmol) en EtOH (1,5 L) se desgasificó 3 veces y después se agitó a reflujo durante una noche.

40 La mezcla resultante se filtró, el filtrado se concentró a vacío, y el residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 5:1 para dar lugar a 60 g de dietil (4-nitrofenil)fosfonato (rendimiento: 94%).

45 Una mezcla de dietil (4-nitrofenil)fosfonato (150 mg, 0,58 mmol), EtOH (40 mL) y Pd/C al 10% (30 mg) se hidrogenó con 3,45 bar (50 psi) de presión de hidrógeno a 40 °C durante 6 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a 130 mg del producto deseado dietil (4-aminofenil)fosfonato (rendimiento: 98%), que se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,17-1,27$ (m, 6 H), 3,91-4,07 (m, 4 H), 6,62 (dd, $J = 3,6, 8,4$ Hz, 2 H), 7,51 (dd, $J = 8,4, 12,8$ Hz, 2 H). MS: m/z 230,05 [MH⁺].

Dietil (3-nitrofenil)fosfonato

50 El dietil (3-nitrofenil)fosfonato se preparó según el procedimiento descrito anteriormente para el dietil (4-nitrofenil)fosfonato usando *m*-bromonitrobenceno (rendimiento: 49%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,35$ (t, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 4,10-4,23 (m, 4 H), 7,68 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 8,76-8,75 (d, 1 H).

Una disolución de dietil (3-nitrofenil)fosfonato (520 mg, 2,0 mmol) y SnCl₂ (1,8 g, 8 mmol) en EtOH (50 mL) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se filtró a continuación y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a un producto crudo sin purificar, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar lugar a 320 mg del producto deseado dietil (3-aminofenil)fosfonato (rendimiento: 69%).

- 5 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1,20 (m, 6 H), 3,91-4,00 (m, 4 H), 5,39 (s, br, 2 H), 6,73-6,81 (m, 2 H), 6,91 (dd, *J* = 1,6, 16,4 Hz, 1 H), 7,11-7,16 (m, 1 H). MS: *m/z* 230,10 [MH⁺].

Ácido (4-nitrofenil)fosfónico

- 10 Una disolución de dietil (4-nitrofenil)fosfonato (60 g, 230 mmol) en 250 mL de HCl concentrado (ac.) se agitó a reflujo durante una noche. El exceso de HCl se eliminó a presión reducida y el producto se usó en reacciones posteriores sin purificación (46,8 g, rendimiento: 100%).

Ácido (3-nitrofenil)fosfónico

Preparado según el procedimiento descrito para el ácido (4-nitrofenil)fosfónico usando dietil (3-nitrofenil)fosfonato (rendimiento: 76%).

Dicloruro (4-nitrofenil)fosfónico

- 15 Una disolución de ácido (4-nitrofenil)fosfónico (1,0 g, 5 mmol) en SOCl₂ (30 mL) se agitó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad y el dicloruro (4-nitrofenil)fosfónico sin purificar aislado se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación.

Dicloruro (3-nitrofenil)fosfónico

- 20 Preparado según el procedimiento descrito para el dicloruro (4-nitrofenil)fosfónico usando ácido (3-nitrofenil)fosfónico.

Dipropan-2-il (4-nitrofenil)fosfonato

- 25 Una disolución de propan-2-ol seco destilado (20 mL) y trietilamina (1,0 g, 10 mmol) se añadió gota a gota a dicloruro (4-nitrofenil)fosfónico (1,2 g, 5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante una noche, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un producto sin purificar, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 5:1 para producir 360 mg del producto deseado dipropan-2-il (4-nitrofenil)fosfonato (rendimiento: 25%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 4,65-4,73 (m, 2 H), 7,93 (dd, *J* = 8,8, 12,8 Hz, 2 H), 8,22 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 2 H).

Dipropan-2-il (3-nitrofenil)fosfonato

- 30 Preparado según el procedimiento descrito para el dipropan-2-il (4-nitrofenil)fosfonato usando dicloruro (3-nitrofenil)fosfónico (rendimiento: 41%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 4,68-4,73 (m, 2 H), 7,60 (m, 1 H), 8,08 (dd, *J* = 7,6, 12,8 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H).

Los siguientes dos ésteres de fosfonato se prepararon según los procedimientos descritos para el dipropan-2-il (4-nitrofenil)fosfonato y el dipropan-2-il (3-nitrofenil)fosfonato usando el dicloruro fosfónico y el alcohol apropiados.

- 35 2-Óxido de 5,5-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxafosfinano

Rendimiento: 75%. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,07 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 3,84 (dd, *J* = 11,2, 13,6 Hz, 2 H), 4,28 (dd, *J* = 9,6, 10,8 Hz, 2 H), 7,95-8,00 (m, 2 H), 8,26-8,29 (m, 2 H).

2-Óxido de 5,5-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxafosfinano

- 40 Rendimiento: 76%. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,07 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 3,86 (dd, *J* = 11,2, 13,6 Hz, 2 H), 4,31 (dd, *J* = 9,6, 10,8 Hz, 2 H), 7,66 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 8,38 (m, 1 H), 8,61 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H).

Dipropan-2-il (4-aminofenil)fosfonato

- 45 Una mezcla de dipropan-2-il (4-nitrofenil)fosfonato (287 mg, 1,0 mmol), *i*-PrOH (30 mL) y Pd/C al 10% (30 mg) se hidrogenó con 3,45 bar (50 psi) de presión de hidrógeno a 40 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró entonces y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a 238 mg del producto deseado dipropan-2-il (4-aminofenil)fosfonato (rendimiento: 92%), que se usó directamente en reacciones posteriores sin purificación. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 4,38-4,43 (m, 2 H), 5,74 (s, br, 2 H), 6,56-6,59 (m, 2 H), 7,27-7,32 (m, 2 H). MS: *m/z* 257,90 [MH⁺].

Dipropan-2-il (3-aminofenil)fosfonato

Preparado según el procedimiento descrito para el dipropan-2-il (4-aminofenil)fosfonato usando dipropan-2-il (3-nitrofenil)fosfonato. Rendimiento: 45%. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 4,45-4,50 (m, 2 H), 5,35 (s, br, 2 H), 6,70-6,77 (m, 2 H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,10-7,25 (m, 1 H). MS: m/z 257,97 [MH^+].

5 4-(5,5-Dimetil-2-oxido-1,3,2-dioxafosfinan-2-il)anilina

Preparada según el procedimiento descrito para el dipropan-2-il (4-aminofenil)fosfonato usando 2-óxido de 5,5-dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxafosfinano. Rendimiento: 41%. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 0,97 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 3,78 (m, 2 H), 4,08 (m, 2 H), 5,91 (s, br, 2 H), 6,61 (dd, J = 3,6, 8,4 Hz, 2 H), 7,34 (m, 2 H). MS: m/z 242,10 [MH^+].

10 3-(5,5-Dimetil-2-oxido-1,3,2-dioxafosfinan-2-il)anilina

Preparada según el procedimiento descrito para el dipropan-2-il (4-aminofenil)fosfonato usando 2-óxido de 5,5-dimetil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxafosfinano. Rendimiento: 63%. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 0,94 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 3,84 (dd, J = 9,6, 10,8 Hz, 2 H), 4,07 (dd, J = 11,2, 14,0 Hz, 2 H), 5,43 (s, br, 2 H), 6,75-6,78 (m, 2 H), 6,88 (d, 1 H), 7,16 (m, 1 H). MS: m/z 242,11 [MH^+].

15 Etil (4-amino-3-metoxibencil)metilfosfinato

Una mezcla de (3-metoxi-4-nitrofenil)metanol (0,5 g, 2,73 mmol) y cloruro de tionilo (0,3 mL, 4,09 mmol) se calentó a reflujo durante 12 h, a continuación la mezcla se concentró a vacío para producir 0,55 g de 4-(clorometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (rendimiento: 100%), que se usó en reacciones posteriores sin purificación.

20 RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 4,00 (s, 3 H), 4,60 (s, 2 H), 7,05 (dd, J = 8,34, 1,77 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 202,0264 [MH^+] (TOF, polar).

25 Una mezcla de 4-(clorometil)-2-metoxi-1-nitrobenceno (1,1 g, 5,46 mmol) y dietil metilfosfonita (0,89 g, 1,2 mmol) se calentó a 100°C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo crudo se purificó usando un sistema Isco Combiflash eluyendo con MeOH 0 \rightarrow 5% en DCM como eluyente para dar lugar a 0,641 g de etil (3-metoxi-4-nitrobencil)metilfosfinato (rendimiento: 43% rendimiento). MS (ES^+): m/z 273,99 [MH^+] (ZQ3, polar 5 min).

30 Una disolución de etil (3-metoxi-4-nitrobencil)metilfosfinato (0,64 g, 2,34 mmol) en etanol (5,0 mL) se cargó con paladio al 10% sobre carbón activado (0,25 g). La mezcla de reacción fue evacuada y purgada con gas hidrógeno (3x) y se dejó agitando en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a 0,54 g de etil (4-amino-3-metoxibencil)metilfosfinato (rendimiento: 95%). Este material se usó en reacciones sucesivas sin purificación adicional. MS (ES^+): m/z 244,01 [MH^+] (ZQ3, polar 5 min).

Dietil (4-amino-3-metoxibencil)fosfonato

Este material se preparó según el procedimiento descrito anteriormente para el etil (4-amino-3-metoxibencil)metilfosfinato usando trietilfosfita en la primera etapa. MS (ES^+): m/z 274,01 [MH^+] (ZQ3, polar 5 min).

35 Metil 2-(bromometil)-6-nitrobenzoato (XXXVI)

40 Una disolución de metil 2-metil-6-nitrobenzoato (TL (1996) 37 5425, 15,6 g, 80 mmol), NBS (21,4 g, 120 mmol) y peróxido de benzoílo (200 mg, 0,82 mmol) en 1,2-dicloroetano (250 mL) se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 2%/hexanos para dar lugar a 10,5 g de metil 2-(bromometil)-6-nitrobenzoato (XXXVI, rendimiento: 65 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 3,98 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 7,59 (dd, 1H, J = 7,8, 8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,1 (d, 1H, J = 8, 4 Hz).

2-Metil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (XXXVII)

45 Una disolución de metilamina en etanol (10 mL, 80 mmol, disolución 8 M en etanol) se añadió a una disolución de metil 2-(bromometil)-6-nitrobenzoato (8,1 g, 29,6 mmol) en THF (30 mL). Después de agitar durante 2h la mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad y se añadió agua (30 mL) con agitación rápida. Los sólidos producidos fueron aislados mediante filtración y secados para dar lugar a 4,35 g de 2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (XXXVII, rendimiento: 78%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,21 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,73-7,74 (m, 1H).

7-Amino-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (XXXVIII)

50 Una disolución de 2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (6,09 g, 31 mmol) en DCM:etanol (8:2) fue hidrogenada a 2,75 bar (40 psi) de H_2 en presencia de Pd/C al 5% (500 mg) hasta que se detuvo la captación de H_2 .

La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar lugar a 4,45 g de 7-amino-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (XXXVIII, rendimiento: 73%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,11 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 5,19 (bs, 2H), 5,5 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz).

7-Amino-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (XXXIX)

- 5 Se añadió NBS (2,3 g, 12,96 mmol) a una disolución fría (entre -8°C y -10°C) de 7-amino-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (2 g, 12,4 mmol) en DCM (40 mL) y la mezcla se agitó a entre -8°C y -10°C durante 1h. A continuación se añadió una disolución al 10% en agua de tiosulfato sódico (30 mL) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante otros 20 minutos. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con DCM (2x20 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (3 x 40 mL) y salmuera (30 mL), y la capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada a vacío para dar lugar a 3,2 g del producto sin purificar. Este material fue triturado con acetato de etilo (10 mL) para dar lugar a 2,2 g de 7-amino-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona pura (XXXIX, rendimiento: 74%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,14 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 5,20 (bs, 2H), 5,49 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,79 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz).

- 15 2-Cloro-*N*-[3-(metilsulfonyl)benzyl]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (XLIVa)

- Se añadió diisopropiletilamina (31,5 mL, 180 mmol) a una suspensión de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (XL, 15,0 g, 69,4 mmol) e hidrocloreto de 1-[3-(metilsulfonyl)fenil]metanamina (13,3 g, 60 mmol) en THF (300 mL) a 0°C , y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó entonces hasta sequedad, el residuo se procesó en cloruro de metileno (100 mL) y la disolución resultante se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo sin purificar obtenido fue llevado a cloruro de metileno caliente (35 mL) y a continuación se dejó agitando durante una noche a temperatura ambiente. El sólido separado fue aislado mediante filtración (9,4 g) y se determinó que era una muestra pura del componente más polar de la mezcla producto (4-cloro-*N*-[3-(metilsulfonyl)benzyl]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina XLIVb). Los licores madre fueron adsorbidos sobre gel de sílice y sometidos a cromatografía de gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo 50:50 para dar lugar a 8,5 g de material no polar puro (2-cloro-*N*-[3-(metilsulfonyl)benzyl]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina XLIVa) y otros 0,7 g del componente polar.

- XLIVa: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 8,63 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (dt, $J = 7,1$, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dt, $J = 7,7$, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 162,58, 158,33, 155,80 (q, $J = 5$ Hz), 140,89, 139,87, 132,40, 129,56, 125,86, 125,67, 123,42 (q, $J = 272$ Hz), 105,24 (q, $J = 32$ Hz), 43,65, 43,51. Se observó una correlación HMBC de 3-enlaces entre el protón $\text{C}^4\text{-N}$ a 8,63 ppm y el carbono C^5 a ~ 105 ppm.

2-Cloro-*N*-[3-(metilsulfinil)benzyl]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (XLVb)

- Preparada según el procedimiento descrito anteriormente para la 2-cloro-*N*-[3-(metilsulfonyl)benzyl]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (XLIVa) usando 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (XL, 324 mg, 1,5 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(metilsulfinil)fenil]metanamina (249 mg, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 mL, 3,75 mmol) en THF (10 mL). El producto deseado puro 2-cloro-*N*-[3-(metilsulfinil)benzyl]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (XLVb, 162 mg) fue aislado como el componente no polar mediante cromatografía eluyendo con hexano:acetato de etilo 25:75. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,61 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,45 (dt, $J = 6,6$, 2,0 Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 162,59, 158,35, 155,74 (q, $J = 5$ Hz), 146,49, 139,73, 129,47, 129,24, 123,43 (q, $J = 272$ Hz), 122,40, 122,36, 105,16 (q, $J = 32$ Hz), 43,84, 43,23. Se observó una correlación HMBC de 3-enlaces entre el protón $\text{C}^4\text{-N}$ a 8,61 ppm y el carbono C^5 a ~ 105 ppm.

2-[[2-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida (XLIIIa)

- Una disolución de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (XL, 9,5 g, 44,0 mmol) y 2-amino-*N*-metilbenzamida (6,0 g, 40 mmol) en THF (50 mL) fue tratada con DIPEA (15 mL, 8,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

- La mezcla producto fue concentrada a vacío y el residuo se trituró con cloruro de metileno para producir un sólido blanco que era una muestra pura del componente no polar de la mezcla (2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida XLIIIa). Los licores madre de metileno fueron concentrados y el residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% en cloruro de metileno para dar lugar a una muestra adicional de isómero no polar puro (0,6 g), una muestra que contenía un 90% de isómero no polar más un 10% de isómero polar (XLIIIb, 0,7 g) y una mezcla 1:1 de ambos isómeros (3 g). Rendimiento total de ambos isómeros: 9,3 g (70%).

- XLIIIa: RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,06 (s, 1H), 8,86 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (td, $J = 7,9$, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 7,6$, 0,9 Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 168,60, 162,19, 156,78 (q, $J = 5$ Hz), 156,42, 137,52, 131,57, 128,02, 123,14 (q, $J = 272$ Hz),

123,87, 122,31, 107,25 (q, $J = 32$ Hz), 26,24. En los experimentos de HMBC, se observó una correlación de 3-enlaces entre el protón C⁴-N a 12,06 ppm y el carbono C⁵ a ~107 ppm.

Dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato

5 Se añadió dicloruro de zinc 1,0 M en éter (4,07 mL, 4,07 mmol) a una disolución de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (0,803 g, 3,70 mmol) en 1,2-dicloroetano (6,7 mL) y *t*-BuOH (6,7 mL). Después de 30 minutos se añadió dietil (4-amino-3-metoxibencil)fosfonato (1,01 g, 3,70 mmol) seguido de trietilamina (0,567 mL, 4,07 mmol), manteniendo la temperatura a ~25 °C. Se dejó agitar la mezcla de reacción a rt durante una noche antes de detener la reacción mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La mezcla resultante fue extraída con EtOAc (15 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre NaSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar lugar a un aceite amarillo. Este material crudo se purificó inicialmente usando un sistema Isco Combiflash eluyendo con MeOH al 0 → 5% en DCM como eluyente seguido de HPLC preparativa (MDP) para dar lugar al dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato, 1,09 g (70% de rendimiento). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 6 H), 3,23-3,29 (m, 2 H), 3,90-3,95 (m, 3 H), 4,01-4,13 (m, 4 H), 6,90-6,96 (m, 1 H), 7,03 (m, $J = 2,00$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H). MS (ES⁺).

Etil (4-aminobencil)metilfosfinato

20 Una disolución de *p*-nitrobencilbromuro (2,4 g, 11 mmol) en dietoximetilfosfina (2,0 g, 15 mmol) se agitó a 140 °C en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en hexano para dar lugar a 2,4 g, 87% de rendimiento, de etil metil(4-nitrobencil)fosfinato. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J = 13,9$ Hz, 3H), 3,25 (d, $J = 17,7$ Hz, 2H), 3,96-4,18 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). MS (ES⁺): *m/z*: 244,0745 [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 1,13 min (TOF MS: polar_3 min).

25 Una disolución de este material (2,4 g, 9,9 mmol) en MeOH (10 mL) fue cargada con paladio sobre carbón activado (10% p/p) (0,52 g, 0,49 mmol) y evacuada y purgada con hidrógeno (3x). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h a rt y a continuación se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a vacío para producir 2,0 g (95% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J = 13,6$ Hz, 3H), 3,04 (d, $J = 17,4$ Hz, 2H), 3,97-4,12 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 2H). MS (ES⁺): *m/z*: 214,0976 [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 0,76 min (TOF MS: polar_3 min).

Etil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)metilfosfinato

30 Preparado como se ha descrito anteriormente para el dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato usando etil (4-aminobencil)metilfosfinato en lugar de dietil (4-amino-3-metoxibencil)fosfonato. Tras una cromatografía, el producto semi-puro fue cristalizado en acetato de etilo para dar lugar a 1,1 g (61% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,64 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 0,51$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H), 7,25 (dd, $J = 2,27, 8,59$ Hz, 2H), 3,86-4,01 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 17,68$ Hz, 2H), 1,31 (d, $J = 13,64$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 6,95$ Hz, 3H); MS (ES⁺): *m/z*: 396,0708 [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 1,41 min (UPLC TOF MS: polar_3 min).

Dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato

40 Se añadió dicloruro de zinc 1,0 M en éter (4,07 mL, 4,07 mmol) a una disolución de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina disponible comercialmente (0,803 g, 3,70 mmol) en 1,2-dicloroetano (6,7 mL) y *t*-BuOH (6,7 mL). Después de 30 minutos se añadió dietil (4-amino-3-metoxibencil)fosfonato (1,01 g, 3,70 mmol) seguido de trietilamina (0,567 mL, 4,07 mmol), manteniendo la temperatura a ~25 °C. Se dejó agitar la mezcla de reacción a rt durante una noche antes de detener la reacción mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La mezcla resultante fue extraída con EtOAc (15 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre NaSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar lugar a un aceite amarillo. Este material crudo se purificó inicialmente usando un sistema Isco Combiflash eluyendo con MeOH al 0 → 5% en DCM como eluyente seguido de HPLC preparativa (MDP) para dar lugar al dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato, 1,09 g (70% de rendimiento). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 1,28 (t, $J = 7,07$ Hz, 6 H), 3,23-3,29 (m, 2 H), 3,90-3,95 (m, 3 H), 4,01-4,13 (m, 4 H), 6,90-6,96 (m, 1 H), 7,03 (m, $J = 2,00$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H).

50 Etil *cis*-4-(7-amino-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)ciclohexanocarboxilato (isómero *cis*)

Etil *trans*-4-(7-amino-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)ciclohexanocarboxilato (isómero *trans*)

55 Una disolución de etil 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato (1,03 g, 2,99 mmol) en EtOH (2,6 mL, 45 mmol) se cargó con paladio al 10% p/p sobre carbón activado (0,1:0,9, Paladio:Carbón, 0,11 g, 0,10 mmol). La mezcla de reacción fue evacuada y purgada con gas hidrógeno (3x). La mezcla de reacción se dejó agitando en atmósfera de hidrógeno a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se recogió y a continuación se concentró a vacío para obtener un aceite. Los dos

isómeros fueron resueltos mediante purificación SFC para dar lugar a 544 mg (58% de rendimiento) del compuesto del título *cis* y 232 mg (25% de rendimiento) del compuesto del título *trans*. *Cis*: RMN de ^1H (400 MHz, *Metanol-d*) δ ppm 7,06 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,20 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,72 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 2,46-2,56 (m, 1 H), 2,22-2,29 (m, 2 H), 1,60-1,75 (m, 6 H), 1,29 (t, 3 H). MS (ES+): m/z 317,14/319,18 (100/15) [MH+]. HPLC: $t_R = 1,41$ min (Micromasas TOF: polar_3min). *Trans*: RMN de ^1H (400 MHz, *Metanol-d*) δ ppm 7,15 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,13 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,34-2,54 (m, 2 H), 2,04-2,11 (m, 2 H), 1,82-1,92 (m, 2 H), 1,48-1,64 (m, 4 H), 1,26 (t, 3 H). MS (ES+): m/z 317,15/319,16 (100/7) [MH+]. HPLC: $t_R = 1,38$ min (UPLC TOF: polar_3min).

Etil 4-(2-metil-7-nitro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato.

- 10 Una mezcla de 2-metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (1,50 g, 4,72 mmol), etil 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]ciclohex-3-eno-1-carboxilato (1,57 g, 5,19 mmol), carbonato potásico (1,95 g, 14,1 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo, con diclorometano (1:1) (0,385 g, 0,472 mmol) en 1,4-dioxano (12,0 mL, 154 mmol) y H_2O (3,00 mL, 166 mmol) fue evacuada y rellena con $\text{Ar}_{(g)}$ (3x) e irradiada en el microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla sin purificar se concentró a vacío hasta obtener un sólido y se purificó mediante un sistema de purificación orgánica CombiFlash® Rf 4X [Columna Flash de Sílice GOLD de fase normal 120g RediSep®, cargada en seco, gradiente de elución: EtOAc al 0 → 40% en DCM] para dar lugar a 1,03 g (63% de rendimiento) del producto deseado. RMN de ^1H (400 MHz, *Cloroformo-d*) δ ppm 7,71 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 5,93-5,99 (m, 1 H), 4,20 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H), 2,65-2,75 (m, 1 H), 2,49-2,56 (m, 2 H), 2,36-2,49 (m, 2 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 1,87-2,00 (m, 1 H), 1,54 (br. s., 3 H), 1,31 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H). MS (ES+): m/z 346,15/347,15 (100/15) [MH+]. HPLC: $t_R = 1,43$ min (UPLC TOF, polar_3min).

2-Metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

- A una disolución desgasificada con nitrógeno de dioxano (375 mL) se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,02 g, 2,21 mmol) y triciclohexilfosfina (2,48 g, 8,85 mmol) y se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió 4-bromo-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona, 20,0 g, 73,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (24,4 g, 96 mmol) y KOAc (11,58 g, 118,1 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con diisopropil éter (100 mL) y se filtró para dar lugar a 2-metil-7-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en forma de sólido amarillo (16,0 g, 68%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,34 (s, 12H), 3,24 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

- 30 4-Bromo-2-metil-7-nitro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

- A una suspensión fría de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidroisoindol-1-ona (60 g, 265 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (60 mL) se añadió una mezcla pre-enfriada de ácido nítrico concentrado (12,5 mL, 265 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (60 mL) a lo largo de 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y 2h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla hielo-agua (300 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua (3x100 mL) y se suspendió en isopropanol (200 mL). La suspensión se calentó en un baño de vapor y se enfrió. El sólido se filtró y se secó al aire para dar lugar a 53 g (74%) del compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,22 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

4-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

- Se añadió una disolución de metilamina en etanol (10 mL, 80 mmol, disolución 8M en etanol) a una disolución de metil 3-bromo-2-(bromometil)benzoato en THF (30 mL). Después de agitar durante 2h la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se añadió agua (30 mL) con una agitación rápida. Los sólidos producidos fueron aislados mediante filtración y secados para dar lugar al producto deseado.

Metil 3-bromo-2-(bromometil)benzoato

- Este material se preparó a partir de ácido 3-bromo-2-metil benzoico comercial preparando primero el éster metílico, y a continuación mediante bromación con NBS.

Etil 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]ciclohex-3-eno-1-carboxilato.

- Se añadió 1,50 M de litio diisopropilamida mono(tetrahidrofurano) en ciclohexano (2,15 mL, 3,23 mmol) a una disolución de 4-(etoxicarbonil)ciclohexanona (0,500 g, 2,94 mmol) en THF (19,1 mL, 235 mmol) a -78 °C y se dejó agitando durante 1 hora, tras lo cual se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,912 g, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de agua. La capa orgánica se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a vacío. La mezcla cruda sin purificar se purificó mediante un sistema de purificación orgánica CombiFlash® Rf 4X [columna Flash de sílice de fase normal 12g RediSep®, cargada en seco, gradiente de elución: EtOAc al 0 → 15% en heptano] para dar lugar a 0,30 g (33% de rendimiento) del producto deseado. El producto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (ES+): m/z 304,05/305,05 (100/65) [MH+]. HPLC: $t_R = 1,37$ min (UPLC TOF, polar_3min).

7-amino-4-(*trans*-4-hidroxociclohexil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (isómero *trans*)

7-amino-4-(*cis*-4-hidroxociclohexil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (isómero *cis*)

Se disolvió una disolución de 7-amino-2-metil-4-(4-oxociclohexil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (1,35 g, 5,23 mmol) en MeOH (30 mL), y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de borohidruro sódico (0,198 g, 5,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se detuvo con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El compuesto se purificó en un Isco Combiflash eluyendo con MeOH de 0 a 4% en EtOAc para dar lugar al isómero *trans* y al isómero *cis*. Isómero *trans*: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,05 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 4,29 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,38-3,48 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,28-2,38 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 9,35 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,38 Hz, 2H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,19-1,32 (m, 2H); MS (ES⁺): *m/z*: 262,1674 [MH⁺]. HPLC: *t*_R = 0,98 min (UPLC TOF MS: polar_3min). Isómero *cis*: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,07 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,34-2,43 (m, 1H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,38-1,57 (m, 4H); MS (ES⁺): *m/z*: 262,1693 [MH⁺]. HPLC: *t*_R = 1,04 min (UPLC TOF MS: polar_3min).

7-amino-2-metil-4-(4-oxociclohexil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

A una disolución de 7-amino-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (1,64 g, 5,42 mmol) en THF (60 mL) se añadió una disolución acuosa 3,0 M de HCl (1,81 mL), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla a 0 °C, diluida con agua y basificada a pH ~10 con NaOH 1M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3X) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar lugar al compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,11 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,56 (dt, *J* = 6,06, 14,15 Hz, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,78-1,91 (m, 2H); MS (ES⁺): *m/z*: 260,1517 [MH⁺]. HPLC: *t*_R = 1,06 min (UPLC TOF MS: polar_3min).

7-amino-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

A una disolución de 7-amino-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (1,7 g, 5,7 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió paladio al 10% p/p sobre carbón activado (0,60 g, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con hidrógeno (3X) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a vacío para dar lugar al compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,04 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = (8,08 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,86-3,89 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,42-2,48 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 8H); MS (ES⁺): *m/z*: 303,1516 [MH⁺]. HPLC: *t*_R = 1,21 min (UPLC TOF MS: polar_3 min).

7-amino-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona

Una mezcla de 7-amino-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (1,7 g, 7,0 mmol), éster de pinacol de ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-borónico (2,2 g, 8,5 mmol) (preparación: WO 2007/141517), carbonato potásico (2,9 g, 21 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,57 g, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y H₂O (10 mL) fue evacuada y rellena con nitrógeno (3X) e irradiada en el microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera y se separó. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (3X) y las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas. El compuesto se purificó en un Isco Combiflash eluyendo con EtOAc del 30 al 100% en heptano para dar lugar al compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,14 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,60-5,66 (m, 1H) 4,39 (s, 2H), 3,91 (s, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,50 (td, *J* = 1,86, 3,60 Hz, 1H), 2,42-2,48 (m, 2H), 2,31-2,37 (m, 2H), 1,77 (t, *J* = 6,44 Hz, 2H); MS (ES⁺): *m/z*: 302,1621 [MH⁺]. HPLC: *t*_R = 1,21 min (UPLC TOF MS: polar_3 min).

Dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato

Preparado de un modo análogo al del dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato usando dietil(4-aminobencil)fosfonato disponible comercialmente en lugar de dietil (4-amino-3-metoxibencil)fosfonato. Después de la cromatografía, el producto semi-puro fue cristalizado en acetato de etilo para dar lugar al compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 1,22-1,32 (m, 6 H), 3,17-3,28 (m, 2H), 3,98-4,10 (m, 4 H), 7,30 (dd, *J* = 8,72, 2,65 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 7,83 Hz, 2 H), 8,63 (s, 1 H).

7-Amino-2-metil-4-[*cis*-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (isómero *cis*)

7-Amino-2-metil-4-[*trans*-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (isómero *trans*)

Una disolución de 7-amino-2-metil-4-(4-oxociclohexil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona (100,0 mg, 0,3871 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,0 mL) se cargó con 1-metilpiperazina (58,16 mg, 0,5807 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (164,1 mg, 0,7743 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se detuvo la reacción mediante la adición de NaHCO₃ (10 mL) y la mezcla fue extraída con EtOAc (20 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar lugar a un aceite

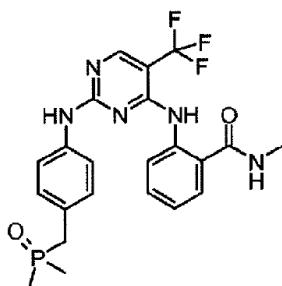
amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice en el sistema combi-flash Rf usando DCM/NH₃ 7M en MeOH (100:0 → 90:10) como eluyente para dar lugar al isómero *cis* (76,5 mg, 58% primer producto en eluir) y al isómero *trans* (30,0 mg, 23%, segundo producto en eluir). Isómero *cis*: RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,42-1,56 (m, 4 H), 1,82 – 1,96 (m, 2 H), 2,06 (d, *J* = 11,87 Hz, 2 H), 2,27 (br. s., 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,38-2,78 (m, 9 H), 3,14 (s, 3 H), 4,31 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 6,58 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 343,25 [MH⁺]. Isómero *trans*: RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35-1,75 (m, 7 H), 1,91 (d, *J* = 12,13 Hz, 2 H), 2,03-2,13 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,47-2,82 (m, 7 H), 3,14 (s, 3 H), 4,28 (s, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 6,56 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 343,26 [MH⁺].

4-Cloro-*N*-(2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

- 10 Este material se preparó de un modo análogo al dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato usando materiales de partida disponibles comercialmente, (2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina y 2-metoxianilina). El producto sin purificar procedente de dicha reacción se recrystalizó usando MeCN para dar lugar a un sólido blanco, 610 mg, 46% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃): 3,93 (s, 3H), 6,94 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (td, *J* = 7,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (br s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H). MS (ES⁺): *m/z* = 304,00 [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 3,89 min (ZQ3, polar_5min).

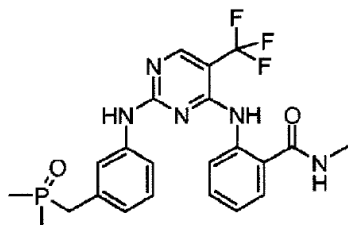
EJEMPLOS

Ejemplo Comparativo 1: 2-[[2-([4-[(Dimetilfosforil)metil]fenil]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida

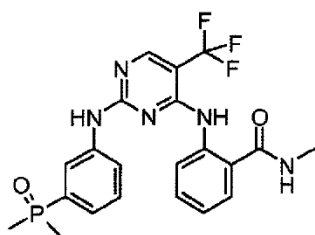


- 20 Una disolución de 2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida (XLIIIa, 35 mg, 0,106 mmol) y 4-dimetilfosfinometilfenilamina (23,3 mg, 0,127 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético (24,5 μL, 0,318 mmol) y trifluoroetanol (0,5 mL) se agitó en atmósfera de N₂ a 105 °C durante 45 min en un reactor microondas Biotage. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre DCM (5 mL) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 mL). La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío para dar lugar al producto crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 5% de amoníaco 7N en metanol en DCM para dar lugar a 34,6 mg del Ejemplo 16 (rendimiento: 68%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,44 (d, *J* = 12,8 Hz, 6 H), 2,97 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H), 3,10 (d, *J* = 14,8 Hz, 2 H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 6,99 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1 H), 7,41 (dt, *J* = 0,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,63 (s, br, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 10,90 (s, br, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 478,00 (MH⁺). HPLC: *t_R* = 2,84 min (ZQ3, polar_5min).

Ejemplo 2: 2-[[2-3-(Dimetilfosfinoilmetil)fenilamino]-5-trifluorometilpirimidin-4-ilamino]-*N*-metilbenzamida

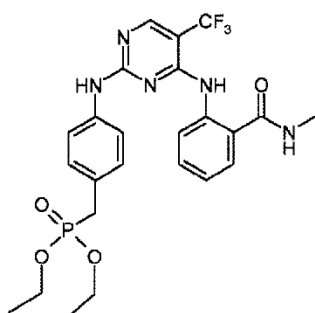


- 35 Este compuesto se preparó según el procedimiento y la técnica de purificación descritos en el Ejemplo Comparativo 1, utilizando 3-[(dimetilfosforil)metil]anilina (rendimiento: 53%). RMN de ¹H (CDCl₃/CD₃OD (5:1), 400 MHz): δ 1,27 (d, *J* = 12,8 Hz, 6 H), 2,96 (s, 3 H), 3,01 (d, *J* = 16,4 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,17-7,25 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 477,74 (MH⁺). HPLC: *t_R* = 2,89 min (ZQ3, polar_5min).
- 40 Ejemplo 3: 2-[[2-[[4-(Dimetilfosforil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida



Preparada según el procedimiento y la técnica de purificación descritos en el Ejemplo 1, utilizando 3-(dimetilfosforil)anilina (rendimiento: 46%). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 1,72 (d, J = 13,6 Hz, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 7,16 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,42-7,45 (m, 3 H), 7,63 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,89-7,97 (m, 2 H), 8,38 (s, 1 H), 8,41 (m, 1 H). MS (ES^+): m/z 463,92 (MH^+). HPLC: t_R = 2,89 min (ZQ3, polar_5min).

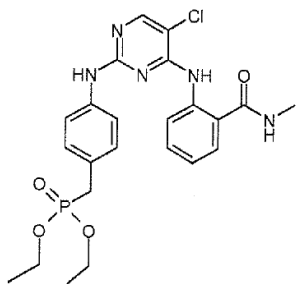
Ejemplo Comparativo 4: Dietil (4-[[4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato



Una disolución de 2-(2-cloro-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-*N*-metil-benzamida (33 mg, 0,10 mmol) y dietil (4-aminobencil)fosfonato (29 mg, 0,12 mmol) en TFA (34 mg, 0,30 mmol) y TFE (1 mL) se calentó a 100 °C durante 30 min en un microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MDP; uso de ácido fórmico al 0,1% como tampón de eluyente) para dar lugar a 30 mg del Ejemplo 20 (rendimiento: 56%).

RMN de ^1H (DMSO-d_6): 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,17 (d, J = 21,4 Hz, 2H), 3,94 (m, 4H), 7,15-7,19 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 8,1 Hz, 1,5 Hz, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,33 (s, 1H). LC-MS (ZQ3, polar-5min, t_R = 3,29 min): 537,97 (MH^+).

Ejemplo Comparativo 5: Dietil {4-[(5-cloro-4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]pirimidin-2-il)amino]bencil}fosfonato



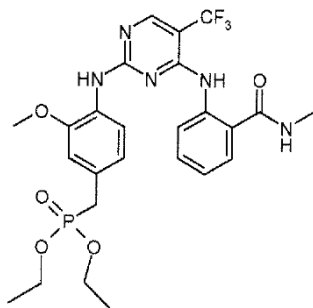
Una disolución de 2,4,5-tricloropirimidina (1,0 g, 5,4 mmol) y 2-amino-*N*-metilbenzamida (0,98 g, 6,5 mmol) en THF (5,0 mL) se cargó con DIPEA (1,42 mL, 8,18 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16h. La reacción se detuvo mediante la adición de NaHCO_3 (10 mL) y fue extraída con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre NaSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar lugar a un sólido amarillo que se recristalizó en EtOAc para dar lugar a 422 mg de 2-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-*N*-metilbenzamida (rendimiento: 26%*). Se pudo recuperar más material de los licores madre, si era lo deseado.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ = 2,93 (s, 3 H), 7,21 (td, J = 7,64, 1,14 Hz, 1 H), 7,56 (ddd, J = 8,53, 7,26, 1,64 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,63 (dd, J = 8,59, 0,76 Hz, 1 H). MS (ES^+): m/z 296,90 [MH^+] (ZQ3, polar_5 min).

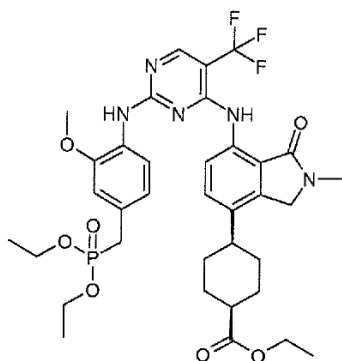
Una disolución de 2-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-*N*-metilbenzamida (29,7 mg, 0,100 mmol), dietil (4-aminobencil)fosfonato (29,2 mg, 0,120 mmol), TFA (23 μL , 0,30 mmol) y TFE (1,0 mL) se calentó a 100 °C durante

30 minutos en un reactor microondas. La mezcla de reacción se detuvo a continuación mediante la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre NaSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar lugar a un sólido amarillo. Este material se purificó mediante HPLC preparativa (MDP) para dar lugar a 12 mg de dietil {4-[(5-cloro-4-[[2-(metilcarbamoyl)fenil]amino]pirimidin-2-il)amino]bencil}fosfonato (rendimiento: 24%). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 1,26 (t, J = 7,07 Hz, 6 H), 2,92 (s, 3 H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 3,99-4,08 (m, 4 H), 7,12 (td, J = 7,64, 1,14 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 2 H), 7,48 (ddd, J = 8,53, 7,26, 1,64 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,65 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,70 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z 506,15 [MH⁺] (TOF, polar).

Ejemplo 6: Dietil (3-metoxi-4-[[4-[[2-(metilcarbamoyl)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil}fosfonato

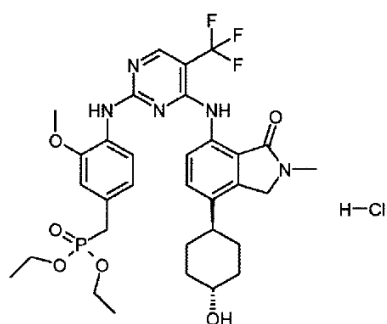


Preparado según el procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 5 usando (2-[[2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-N-metilbenzamida y dietil (4-amino-3-metoxibencil)fosfonato. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ = 1,27 (t, J = 7,07 Hz, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,20-3,28 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,01-4,11 (m, 4 H), 6,80 (dt, J = 8,21, 2,21 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,19 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,48 (ddd, J = 8,46, 7,20, 1,52 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,30-8,36 (m, 2 H). MS (ES⁺): m/z 568,1542 [MH⁺] (TOF, polar).



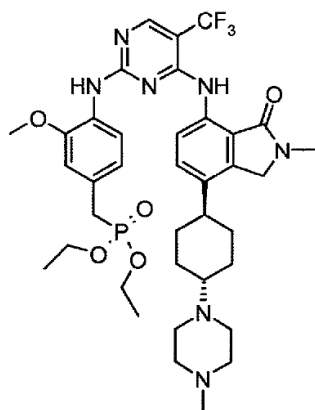
Ejemplo Comparativo 7: Etil *cis*-4-(7-[[2-[[4-[(diethoxyfosforil)metil]-2-metoxifenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)ciclohexanocarboxilato

Una disolución de dietil (4-[[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato (119,5 mg, 0,26 mmol) y etil *cis*-4-(7-amino-2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)ciclohexanocarboxilato (100 mg, 0,32 mmol) en TFE (2,39 mL, 32,8 mmol) fue tratada con TFA (90,1 mg, 0,790 mmol) e irradiada en el microondas a 105 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un sólido. El material se purificó en un sistema de purificación orgánica CombiFlash[®] Rf 4X [24g columna flash de sílice GOLD de fase normal RediSep[®], cargada en seco, gradiente de elución: MeOH al 0 → 5% en DCM/EtOAc 1:1] para dar lugar a 74 mg (38%) del producto deseado. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (br. s., 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,94 (dt, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,26 (q, J = 7,07 Hz, 2 H), 4,11 (quin, J = 7,26 Hz, 4 H), 3,92 (s, 3H), 3,36 (br. s., 1 H), 3,30 (br. s., 1 H), 3,20 (s, 3 H), 2,79 (br. s., 1 H), 2,68 (br. s., 1 H), 2,28-2,33 (m, 2 H), 2,30 (d, J = 6,82 Hz, 2 H), 1,77 (d, J = 5,81 Hz, 6 H), 1,27-1,37 (m, 9 H). MS(ES⁺): m/z = 734,23 [MH⁺]. HPLC: t_R = 1,77 min (UPLC TOF, polar_3min).



Ejemplo 8: Hidrocloruro de dietil (4-{{[4-{{[7-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil) fosfonato

5 Este compuesto se preparó de un modo análogo al Ejemplo 7 usando dietil (4-{{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato y 7-amino-4-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona. Purificación: sistema ISCO Combi-flash RF eluyendo con MeOH de 0 a 5% en EtOAc. El producto puro se disolvió en 1 mL de HCl 12M y a continuación se concentró a vacío para dar lugar al compuesto del título como la sal de HCl: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 9,10 (br. s., 1H), 8,37 (s, 1H), 7,43 (br. s., 1H), 7,31 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,92-4,05 (m, 7H), 3,44-3,56 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 2H),
10 3,06 (s, 3H), 1,92 (d, *J* = 10,36 Hz, 2H), 1,54-1,75 (m, 4H), 1,23-1,33 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,07 Hz, 6H). MS (ES⁺): *m/z*: 678,24 [MH⁺]. HPLC: *t*_R = 3,37 min (Micromasas ZQ3: polar_5 min).



Ejemplo 9: Dietil (3-metoxi-4-{{[4-{{[2-metil-7-[*trans*-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}bencil)fosfonato

15 Este compuesto se preparó de un modo análogo al Ejemplo 7 usando dietil (4-{{[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}-3-metoxibencil)fosfonato y 7-amino-2-metil-4-[*trans*-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-ona. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,25-1,30 (m, 6 H), 1,40-1,55 (m, 2 H), 1,62 (q, *J* = 12,80 Hz, 2 H), 1,97 (d, *J* = 12,63 Hz, 2 H), 2,13 (d, *J* = 11,87 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,50 (d, *J* = 12,13 Hz, 2 H), 2,61 (br. s., 2 H), 2,77 (br. s., 3 H), 3,14-3,20 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,00-4,10 (m, 4 H), 4,38 (s, 2 H), 6,89 (dt, *J* = 8,15, 2,24 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,29 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,63 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 10,50 (s, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 760,32 [MH⁺]; HPLC: *t*_R = 1,20 min (UPLC TOF MS: polar_3 min).

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales/reactivos fueron obtenidos de suministradores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN de ¹H (400 MHz o 300 MHz) y de RMN de ¹³C (100,6 MHz) fueron registrados en instrumentos Bruker o Varian a temperatura ambiente con TMS o con el pico de disolvente residual como patrón interno. Las posiciones de las líneas o de los multipletes se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan como valores absolutos en hertzios (Hz). Las multiplicidades en los espectros de RMN de ¹H se abrevian de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), m (multiplete), m_c (multiplete centrado), br o broad (ensanchado), AA'BB'. Las multiplicidades de señal en los espectros de RMN de ¹³C se determinaron usando la secuencia de pulsos DEPT135 y se abrevian como se indica a continuación: + (CH o CH₃), - (CH₂), C_{quart} (C). Las reacciones fueron monitorizadas mediante cromatografía de capa fina (TLC) sobre láminas de aluminio prerrecubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (0,2 mm) y se visualizaron usando luz UV. La cromatografía flash se llevó a cabo con gel de sílice (mesh de 400-230). La TLC preparativa se llevó a cabo en placas de tamaño 20 x 20 cm de 60 Å de gel de sílice Whatman LK6F con un espesor de 1000 μm. Hydromatrix (= tierras de diatomeas) se compró a Varian.

Las purificaciones mediante HPLC preparativa se realizaron en un sistema de purificación dirigido por masas Waters® equipado con un Módulo de Gradiente Binario 2525, un Muestreador 2767, un Organizador de Fluidos de Columna (CFO), un Detector de Sistema de Fotodiodos 2996, una bomba 515 para la regeneración de la columna, un gestor de reactivos para el flujo en columna, una bomba 515 para la dilución-en-columna, un Detector de Masas sencillo-cuadrupolo ZQ™ equipado con una interfaz de electropulverización Z-spray, controlado con MassLynx™ versión 4.1 con el software FractionLynx™. Todo el trabajo de purificación se completó usando un sistema LC/MS de columna dual paralela Luna C18(2) 21x150 mm, 5 µm, y ARW (ventana de retención acelerada). Las fases móviles fueron agua (0,1% de TFA) y acetonitrilo (0,1% de TFA); todos los reactivos usados fueron de grado HPLC. El caudal fue de 30 mL/min. Detrás de las columnas, un divisor de flujo 1:1000 LC packings permitía la transferencia de una pequeña porción del eluyente al detector UV y, posteriormente, una porción de 10% al ZQ MS.

La fuente de electropulverización se fijó a 3,0 kV de voltaje capilar, 30 V de voltaje de cono, 110°C de temperatura de fuente, 350°C de temperatura de de-solvatación, 600 L/h de caudal de gas de de-solvatación, y 60 L/h de caudal de gas de cono. Para el analizador, el multiplicador se fijó en 550 para el método de ajuste preparativo. Los datos analíticos de LC-MS fueron obtenidos en ZQ2, ZQ3 o UPLC-ACQUITY. El ZQ2 es un HPLC Agilent 1100 equipado con un Gestor de Líquidos Gilson 215, un Módulo de Inyección Gilson 819 y un Micromasas Waters ZQ2000 para la ionización. El ZQ3 es un HPLC Agilent 1100 equipado con un autoinyector HP Serie 1100 y un Micromasas Waters ZQ2000 para la ionización. Ambos sistemas usan la Xterra MS C18, tamaño de partícula 5 µm, 4,6 x 50 mm con una fase móvil de acetonitrilo (A) y ácido fórmico al 0,01% en agua HPLC (B). El caudal es de 1,3 mL/min, el tiempo de análisis es de 5 minutos y los perfiles de gradiente son 0,00 min 5%A, 3,00 min 90%A, 3,50 min 90%A, 4,00 min 5%A, 5,00 min 5%A para polar_5min y 0,00 min 25%A, 3,00 min 99%A, 3,50 min 99%A, 4,00 min 25%A, 5,00 min 25%A para no polar_5 min. Todos los instrumentos de Micromasas Waters ZQ2000 utilizaban ionización por electropulverización en modo positivo (ES+) o negativo (ES-). El instrumento de Micromasas Waters ZQ2000 del ZQ3 también puede utilizar ionización química a presión atmosférica en modo positivo (AP+) o negativo (AP-). El sistema Waters UPLC-ACQUITY consiste en un gestor de muestras ACQUITY unido a detectores ACQUITY SQ MS y ACQUITY PDA. Emplea una columna ACQUITY UPLC BEH® C18 2,1 x 50 mm 1,71 µm con una fase móvil de ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (B). El caudal es de 1,0 mL/min, el tiempo de análisis es de 2 minutos, y el perfil de gradiente es 0,00 min 95%A, 1,50 min 1%A, 1,85 min 1%A, 2,0 min 95%A para el análisis. La detección de UV es a 254 nm, y el MS utiliza ionización por electropulverización en modo positivo (ES+). Todos los puntos de fusión se determinaron con un aparato Mel-Temp II y están sin corregir. Los análisis elementales fueron obtenidos por Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS

En algunos aspectos de la invención, los compuestos de la invención son inhibidores de quinasas, que incluyen las FAK.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, en cualquiera de las menciones o ejemplos anteriores, producen la inhibición de FAK en un ensayo bioquímico (tal como el descrito en la presente memoria) con una IC₅₀ de aproximadamente 1 µM o menos, o de aproximadamente 100 nM o menos, o de aproximadamente 10 nM o menos.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, en cualquiera de las menciones o ejemplos anteriores, producen la inhibición de FAK en un ensayo celular (tal como el descrito en la presente memoria, p.ej., MIA-PaCa2) con una IC₅₀ de aproximadamente 1 µM o menos, o de aproximadamente 100 nM o menos, o de aproximadamente 10 nM o menos.

Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores selectivos de FAK. Los compuestos pueden ser inhibidores selectivos de FAK con respecto a otras dianas de quinasa. Los compuestos pueden ser al menos 50 veces más selectivos para FAK que para Aurora B en un ensayo basado en células. Los compuestos pueden ser al menos 1000 veces más selectivos para FAK que para Src y/o KDR en un ensayo basado en células.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser suficientemente disponibles oralmente para una administración oral efectiva a humanos. Por ejemplo, los compuestos pueden presentar una biodisponibilidad oral (F) de al menos aproximadamente el 30%, 40% o 50%.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden presentar una ventana terapéutica adecuada para una administración efectiva a humanos, oral o de cualquier otra forma.

Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden presentar una exposición oral AUC(0-∞) de al menos aproximadamente 2 µg·h/mL con una dosis oral de 20 mg/kg en ratones.

Protocolo de ensayo bioquímico HTRF (FRET)

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de quinasa de enzima FAK recombinante se determinó mediante un ensayo HTRF (FRET) usando PGT Biotilado (B*PGT) como péptido sustrato. El ensayo determina la capacidad de los compuestos para inhibir la fosforilación de PGT por la enzima FAK recombinante en presencia de ATP a temperatura ambiente. La reacción se detiene después de que se mida un 1 mano de contenido de

fosfotirosina de Biotina*PGT usando etiqueta Mab específico anti-fosfotirosina con EU3+-criptato (*Cisbio*) y estreptavidina marcada XL665 (*Cisbio*) mediante el método de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo Homogénea (HTRF).

Los reactivos utilizados son los siguientes:

- 5 Tampón de reacción de quinasa: HEPES 75 mM, pH 7,4 (Gibco); MgCl₂ 19 mM (Sigma M1028); MnCl₂ 0,938 mM (Sigma M1787); 1,5% de glicerol; DTT 1,5 mM (añadir fresco).

Tampón de enzima: tampón de reacción más 0,03% de BSA.

Tampón de desarrollo: 1 parte de EDT 200 mM Tris-HCl 50 mM pH 7,4; 2 partes de KF 1 M; 0,07% de BSA.

- 10 Otros reactivos: PGT biotilado (*Cisbio*, n° cat. 61 GT0BLD), 0,5 mg/mL en DMSO al 50%; enzima FAK (PTK2) (Invitrogen PV4085); Fluoruro potásico (VWR VW3456-1); ATP (disolución 10 mM); DTT (disolución 1 M); 10% de BSA; PT-66 Criptato (*Cisbio*, n° cat. 61T66KLB); Estreptavidina conjugada a XL-665 (*Cisbio* n° cat. 611 SAXLB).

Materiales: ProxiPlate blanca de 384 pocillos (Perkin Elmer, n° cat. 6006280).

- 15 Protocolo de ensayo: los componentes fueron diluidos en serie desde 10 µM hasta 5 pM (dilución 1:5, 10 puntos) en tampón de quinasa (1x) que contenía un 3% de DMSO y se añadieron 5 µL a cada pocillo de una placa de 384 pocillos, excepto en los pocillos de control negativo y positivo. A los pocillos de control positivo y negativo solo se añadió DMSO. Para los pocillos de control negativo, no se añadió ATP sino que se añadió solo 5 µL de B*PGT. El B*PGT (concentración final de 7,5 ng/pocillo) y ATP (concentración final de 100 µM) se añadieron en 5 µL a todos los pocillos excepto a los pocillos de control negativo. La reacción se inició añadiendo la enzima FAK (concentración final de 0,2 ng/pocillo) en 5 µL de tampón de enzima por pocillo, y se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. El contenido de fosfotirosina de B*BGT fue detectado añadiendo PT66-Criptato (dilución 1:100) y estreptavidina conjugada a XL665 (dilución 1:100) a cada pocillo en 7,5 µL de tampón de desarrollo e incubando durante 1h a temperatura ambiente. La placa fue leída en la máquina Victor.
- 20

- 25 La comparación de las señales de ensayo obtenidas en presencia de compuesto con las de los controles positivos y negativos permite determinar el grado de inhibición de la fosforilación de PGT para un rango de concentraciones de compuesto. Estos valores de inhibición son ajustados a una curva de inhibición dosis-respuesta sigmoidal para determinar los valores IC₅₀ (es decir, la concentración de compuesto que inhibe la fosforilación de PGT en un 50%).

Protocolo de Ensayo bioquímico Omnia

- 30 El ensayo Omnia (Invitrogen) ha sido optimizado para enzima FAK de longitud completa marcada con GST (PTK2, Invitrogen PV4085). En este sistema de ensayo, el péptido 3 Omnia Y (Invitrogen KNZ3031) actúa como sustrato para la FAK. La fosforilación de este péptido que contiene SOX por acción de la FAK da como resultado un aumento de la fluorescencia a 485 nm tras excitación a 360 nm. Los ensayos fueron llevados a cabo en OptiPlates de 384 pocillos (Perkin Elmer 6007290) en un volumen total de 20 µL que contenía FAK (25 nM), péptido 3 Omnia Y (10 µM), ATP (50 µM), y el compuesto de ensayo (variable) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 0,15 mM, 1% de glicerol, DTT 1 mM, EGTA 1 mM, 0,01% de BSA) con 1% de DMSO.

- 35 Las IC₅₀s correspondientes a los compuestos fueron determinadas de forma típica usando una dilución en serie uno a tres de 11 puntos con una concentración final de ensayo que oscilaba entre 0,17 nM y 10 µM. Todas las concentraciones de compuesto fueron evaluadas por duplicado. Las diluciones iniciales de compuesto fueron preparadas a una concentración 100X en DMSO al 100% a partir de una disolución 10 mM. Los compuestos fueron diluidos adicionalmente 1:25 en tampón de ensayo, dando lugar a una disolución 4X concentrada.

- 40 Al ejecutar el ensayo, se añadieron 5 µL de la anterior disolución de compuesto concentrada 4X (o de DMSO al 4% para los controles positivos) a la placa de ensayo seguidos de 5 µL de una disolución que contenía al péptido (40 µM) y ATP (200 µM) en tampón de ensayo. La reacción se inició mediante la adición de 10 µL de FAK (50 nM) en tampón de ensayo, o solo tampón de ensayo para los controles negativos. El aumento de la fluorescencia debido a la fosforilación de péptido fue monitorizado de forma continua en función del tiempo usando un lector de placas Spectramax M5 (Molecular Devices) equipado con el software SoftMax Pro 5.2.
- 45

Los valores de IC₅₀ fueron determinados a partir de las pendientes de las curvas de progreso lineales mediante ajuste de curva no lineal usando GraphPad Prism 5 (Software GraphPad, Inc.). Las IC₅₀'s fueron determinadas por duplicado (n = 2).

En la Tabla 1, se aplican las siguientes definiciones A: < 1 µM; B: 1-10 µM; C: > 10 µM.

50

Tabla 1:

Ej.	IC50 Media	
	FAK Omnia Bioquímico (50 μ M ATP)	FAK FRET Bioquímico (100 μ M ATP)
1 a 4	A	-
5 a 9	A	-

Ensayos basados en células para la inhibición de la autofosforilación de FAK: MiaPaCa2 y U87MG

5 La capacidad de los compuestos para inhibir la autofosforilación de FAK se determinó en un ensayo ELISA de
 10 captura basado en células usando células de cáncer pancreático MiaPaCa2 (ATCC, n° cat. CRL-1420) y el kit ELISA
 FAK [pY397] de Invitrogen (KHO0441). El ensayo determina la capacidad de los compuestos para bloquear la
 autofosforilación endógena de FAK estimulada por fibronectina. Se incubaron células emplacadas en placas de 96
 pocillos recubiertas de fibronectina con compuestos a varias concentraciones en el medio de crecimiento completo
 durante 2h. A continuación se prepararon lisatos celulares y se capturó la proteína FAK en una placa ELISA de 96
 pocillos recubierta de anticuerpo de FAK. A continuación se monitorizó el contenido de fosfotirosina de proteína FAK
 mediante cuantificación del grado de unión de un anticuerpo que reconoce solo la FAK fosforilada de Y397 dentro de
 la proteína capturada. El anticuerpo usado tiene una enzima indicadora (p.ej., peroxidasa de rábano, HRP) unida
 covalentemente, de tal modo que la unión a la FAK fosforilada se puede determinar cuantitativamente mediante
 incubación con un sustrato de HRP apropiado.

15 Reactivos:

Tampón de lisis celular (Biosource): Tris-HCl 10 mM, pH 7,4; NaCl 100 mM; EDTA 1 mM; EGTA 1 mM; NaF 1 mM;
 Na₄P₂O₇ 20 mM; Na₃VO₄ 2 mM; Triton X-100 al 1%; glicerol al 10%, SDS al 0,1%; desoxicolato al 0,5%; PMSF 1 mM
 (la disolución de reserva es 0,3 M en DMSO); cóctel inhibidor de proteasa (Sigma, P-2714).

20 Reactivos proporcionados en el kit de inmunoensayo Biosource FAK [pY397] (n° cat. KHO0441): tampón diluyente
 estándar; pocillos recubiertos de anticuerpo de FAK, 96 pocillos por placa; anticuerpo de detección anti-FAK [pY397]
 de conejo; concentrado (100x) de peroxidasa de rábano (HRP) de IgG anti-conejo de cabra; diluyente de HRP;
 concentrado de tampón de lavado (25x); cromógeno estabilizado (TMB); disolución de parada; cubiertas de placa,
 tiras adhesivas.

Protocolo de ensayo:

25 Los cultivos de células MiaPaca2 en DMEM con 10% de suero bovino fetal fueron despegados con tripsina-EDTA.
 Las células fueron suspendidas a continuación en el medio de ensayo celular. Después las células fueron
 emplacadas en placas de fondo plano de 96 pocillos recubiertos de fibronectina (600 ng/pocillo) a 4×10^5 células por
 pocillo en 60 μ L de medio de crecimiento celular, e incubadas durante una noche a 37°C en una incubadora con
 CO₂.

30 Se prepararon diluciones de compuesto a partir de una disolución de DMSO 10 mM mediante dilución con medio de
 crecimiento, siendo la concentración final de DMSO en el ensayo del 1%. Se añadió a los pocillos de incubación 60
 μ L del compuesto de ensayo en una concentración 2x (los compuestos fueron ensayados a concentraciones entre
 10 μ M y 3 nM); a los pocillos de control positivo, se añadió 60 μ L de medio de ensayo celular que contenía un 2% de
 DMSO. A continuación las células fueron incubadas con los compuestos a 37 °C durante 2h. El medio se retiró
 35 mediante aspiración y las células fueron lisadas mediante adición de 20 μ L de tampón de lisis celular enfriado en
 hielo por pocillo. Las placas se mantuvieron en hielo durante 20 minutos y se añadieron 35 μ L de diluyente estándar
 a cada pocillo. Se transfirieron 50 μ L de lisato celular de cada pocillo a los respectivos pocillos en una placa de
 ensayo y se añadieron 50 μ L de anticuerpo de detección a todos los pocillos excepto a H1-H6 que eran pocillos de
 control sin anticuerpo. Las placas de ensayo de captura se incubaron durante una noche en un cuarto frío.

40 Después de la incubación de los lisatos celulares y los anticuerpos de detección en la placa ELISA, los pocillos
 fueron lavados 4 veces con 120 μ L de tampón de lavado (1x), a continuación se añadieron 100 μ L de anticuerpo
 conjugado a HRP diluido (1:100 diluido en diluyente) a cada pocillo, y la placa se incubó a RT durante 30 minutos.
 Los pocillos fueron lavados entonces 4 veces con 120 μ L de tampón de lavado (1x) y se añadieron 100 μ L de
 cromógeno a cada pocillo y se incubaron a oscuras a RT durante 20-30 min. Se añadieron 10 μ L de disolución a
 45 cada pocillo y se midió la absorbancia a 450 nm.

La comparación de las señales de ensayo obtenidas en presencia de compuesto con las de los controles positivos y
 negativos (células a las que no se ha añadido compuesto ni anticuerpo de detección), permite determinar el grado
 de inhibición de fosfo-FAK [Y397] a lo largo de un rango de concentraciones de compuesto. Estos valores de
 inhibición se ajustaron a una curva de inhibición dosis-respuesta sigmoideal para determinar los valores IC₅₀ (es decir,

la concentración de compuesto que inhibe la fosforilación de FAK en un 50%). El ensayo descrito anteriormente se modificó para determinar el efecto de la inclusión de plasma humano o de ratón al 50% (v/v). En este ensayo, la placa de compuesto se preparó como una concentración 2x en 100 µL de plasma humano o de ratón al 100%, y se añadieron 60 µL de éste a 60 µL de medio de cultivo y se incubó a 37 °C en incubadora durante 2h. El resto del ensayo se llevó a cabo como se ha descrito antes.

La capacidad de los compuestos para inhibir la autofosforilación de FAK se determinó en un ensayo ELISA de captura basado en células usando células de glioblastoma U87MG (ATCC, n° cat. HTB-14) y el kit ELISA FAK [pY397] de Invitrogen (KHO0441). El ensayo determina la capacidad de compuestos para bloquear la autofosforilación endógena de FAK estimulada por la fibronectina. Las células empaquetadas en placas de 96 pocillos recubiertos de fibronectina incubadas con los compuestos a diversas concentraciones en el medio de crecimiento completo durante 2h. A continuación se prepararon los lisatos celulares y se capturó la proteína FAK en una placa ELISA de 96 pocillos recubierta de anticuerpo de FAK. El contenido de fosfotirosina de la proteína FAK se monitorizó a continuación mediante cuantificación del grado de unión de un anticuerpo que reconoce solo la FAK fosforilada en Y397 dentro de la proteína capturada. El anticuerpo usado tiene una enzima indicadora (p.ej., peroxidasa de rábano, HRP) unida covalentemente, de tal modo que la unión a FAK fosforilada se puede determinar cuantitativamente mediante incubación con un sustrato de HRP apropiado.

Reactivos de partida:

Tampón de lisis celular (Biosource n° FNN0011): Tris-HCl 10 mM, pH 7,4; NaCl 100 mM; EDTA 1 mM; EGTA 1 mM; NaF 1 mM; Na₄P₂O₇ 20 mM; Na₃VO₄ 2 mM; Triton X-100 al 1%; glicerol al 10%, SDS al 0,1%; desoxicolato al 0,5%; PMSF 1 mM (la disolución de reserva es 0,1 M en etanol, Sigma n° 93482); cóctel inhibidor de proteasa (Sigma, P-2714).

Reactivos proporcionados en el kit de inmunoensayo Biosource FAK [pY397] (n° cat. KHO0441): tampón diluyente estándar; pocillos recubiertos de anticuerpo de FAK, 96 pocillos por placa; anticuerpo de detección anti-FAK [pY397] de conejo; concentrado (100x) de peroxidasa de rábano (HRP) de IgG anti-conejo de cabra; diluyente de HRP; concentrado de tampón de lavado (25x); cromógeno estabilizado (TMB); disolución de parada; cubiertas de placa, tiras adhesivas.

Protocolo de ensayo:

Los cultivos de células U87MG en MEM (Earles) que contenía aminoácidos no esenciales, piruvato sódico (1 mM), L-glutamato (1%) y 10% de suero bovino fetal fueron despegados mediante tripsina-EDTA y suspendidos en medio de cultivo celular. Después las células fueron empaquetadas en placas de fondo plano de 96 pocillos recubiertos de fibronectina (600 ng/pocillo) a $1,7 \times 10^4$ células por pocillo en 60 µL de medio de crecimiento celular, e incubadas durante una noche a 37°C en una incubadora con CO₂.

Se prepararon diluciones de compuesto a partir de una disolución de DMSO 10 mM mediante dilución en medio de crecimiento, siendo la concentración final de DMSO en el ensayo del 0,6%. Se añadió a los pocillos de incubación 60 µL del compuesto de ensayo en una concentración 2x (los compuestos fueron ensayados a concentraciones entre 4 µM y 1,3 nM); a los pocillos de control positivo, se añadió 60 µL de medio de ensayo celular que contenía un 1,3% de DMSO. A continuación las células fueron incubadas con los compuestos a 37 °C durante 2h. El medio se retiró mediante aspiración y las células fueron lisadas mediante adición de 20 µL de tampón de lisis celular enfriado en hielo por pocillo. Las placas se mantuvieron en hielo durante 20 minutos y se añadieron 50 µL de diluyente estándar a cada pocillo. Se transfirieron 50 µL de lisato celular de cada pocillo a los respectivos pocillos en una placa de ensayo y se añadieron 50 µL de anticuerpo de detección a todos los pocillos excepto a H1-H6 que eran los pocillos de control sin anticuerpo. Las placas de ensayo de captura se incubaron durante una noche en un cuarto frío.

Después de la incubación de los lisatos celulares y los anticuerpos de detección en la placa ELISA, los pocillos fueron lavados 4 veces con 120 µL de tampón de lavado (1x), a continuación se añadieron 100 µL de anticuerpo conjugado a HRP diluido (1:100 diluido en diluyente) a cada pocillo, y la placa se incubó a RT durante 30 minutos. Los pocillos fueron lavados entonces 4 veces con 120 µL de tampón de lavado (1x) y se añadieron 100 µL de cromógeno a cada pocillo y se incubaron a oscuras a RT durante 5-10 min. Se añadieron 100 µL de disolución de parada a cada pocillo y se midió la absorbancia a 450 nm, 0,1 s.

La comparación de las señales de ensayo obtenidas en presencia de compuesto con las de los controles positivos y negativos (células a las que no se ha añadido compuesto ni anticuerpo de detección), permite determinar el grado de inhibición de fosfo-FAK [Y397] a lo largo de un rango de concentraciones de compuesto. Estos valores de inhibición se ajustaron a una curva de inhibición dosis-respuesta sigmoideal para determinar los valores IC₅₀ (es decir, la concentración de compuesto que inhibe la fosforilación de FAK en un 50%). El ensayo descrito anteriormente se modificó para determinar el efecto de la inclusión de plasma humano o de ratón al 50% (v/v). En este ensayo, la placa de compuesto se preparó como una concentración 2x en 100 µL de plasma humano o de ratón al 100%, y se añadieron 60 µL de éste a 60 µL de medio de cultivo y se incubó a 37 °C en incubadora durante 2h. El resto del ensayo se llevó a cabo como se ha descrito antes.

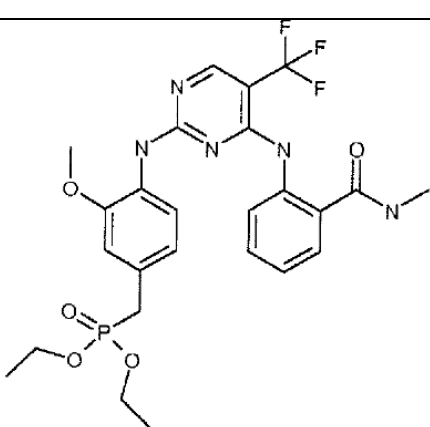
En la Tabla 2, se aplican las siguientes definiciones A: < 1 µM; B: 1-10 µM; C: > 10 µM.

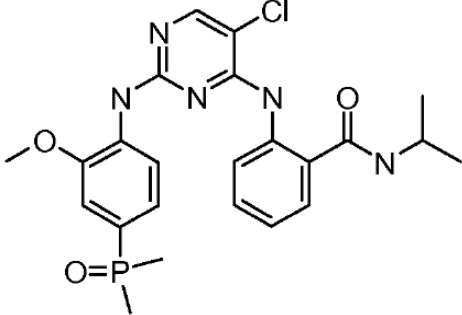
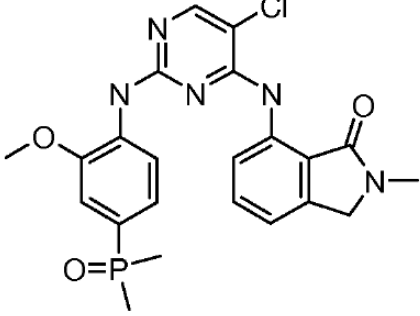
Tabla 2:

Ej.	IC ₅₀ Media FAK Célula Mecanístico MIA- PaCa2	IC ₅₀ Media + 50% mP FAK Célula Mecanístico MIA- PaCa2	IC ₅₀ Media + 50% hP FAK Célula Mecanístico MIA- PaCa2
1	A	A	A
2	A	A	A
3	A	A	A
4	A	A	A
5	-	B	-
6	A	A	A
7	-	A	-
8	-	A	-
9	-	A	-

5 La Tabla 3 muestra datos mecanísticos celulares de U87MG correspondientes a los compuestos en plasma humano y de ratón.

Tabla 3

Estructura	Nº	U87MG FAK célula Mec IC ₅₀ + hP (µM)	U87MG FAK célula Mec IC ₅₀ + mP (µM)
	Ej. 6	0,16	0,07

	Comp. A	>4; >4	3,693904; >4; >4; >4
	Comp. B	>4; >4	0,256967; 0,540094

COMPOSICIONES

5 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención, que se formula para un modo deseado de administración con o sin uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y útiles. Los compuestos también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) como ingrediente activo, vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) opcional(es), y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (que incluyen subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedante particular, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales el ingrediente activo esté siendo administrado. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en una forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

15 Los compuestos de la invención se pueden combinar como ingrediente activo en mezclas íntimas con un vehículo farmacéutico según técnicas preparativas farmacéuticas convencionales. El vehículo puede adoptar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p.ej., oral o parenteral (que incluye intravenosa). De esta manera, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral, tales como cápsulas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Adicionalmente, las composiciones se pueden presentar en forma de polvo, como gránulos, como una disolución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión aceite-en-agua, o como una emulsión líquida agua-en-aceite. Además de las formas de dosis habituales mencionadas, el compuesto representado por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede administrarse mediante sistemas de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, dichos métodos incluyen una etapa de asociación del ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos divididos finamente, o ambos. A continuación de forma conveniente se puede conformar el producto en la presentación deseada.

30 El vehículo empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato magnésico y ácido esteárico. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

35 Un comprimido que contiene la composición de esta invención puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Las pastillas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de movimiento libre, tal como polvo o

5 gránulos, opcionalmente mezclado con un aglomerante, un lubricante, un diluyente inerte, un agente tensioactivo o un agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada cápsula contiene preferiblemente entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 5 g del ingrediente activo.

10 Una formulación destinada a administración oral a humanos puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g de agente activo, conformado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosis unitarias generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 g del ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Los compuestos de la invención se pueden proporcionar para formulación con una pureza elevada, por ejemplo de al menos aproximadamente 90%, 95% o 98% de pureza en peso.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como disoluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilén glicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Adicionalmente, se puede incluir un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en la forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para que pueden ser inyectado con jeringa fácilmente. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por tanto, preferiblemente deberían ser preservadas frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p.ej., glicerol, propilén glicol y polietilén glicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico, tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo, o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso en dispositivos transdérmicos. Dichas formulaciones se pueden preparar utilizando un compuesto representado por la Fórmula I de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, una crema o pomada se prepara mezclando un material hidrofílico y agua, junto con aproximadamente un 5% en peso a un 10% en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga una consistencia deseada.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en donde el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mezclando primero la composición con el(los) vehículo(s) ablandado(s) o fundido(s), seguido de un enfriamiento y un conformado en moldes.

35 Además de los ingredientes de vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes vehículos adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglomerantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (que incluyen anti-oxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor destinatario. Las composiciones que contienen un compuesto descrito por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también pueden prepararse en forma de polvo o de concentrado líquido.

45 USOS

Los compuestos de la invención inhiben la actividad de las enzimas tirosina quinasa en animales, incluyendo humanos, y son útiles en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades y afecciones tales como los trastornos hiperproliferativos como el cáncer. En particular, los compuestos de la invención, y las composiciones de los mismos, son inhibidores de FAK, y son útiles para tratar afecciones moduladas, al menos en parte, por la FAK.

50 En algunos aspectos, la descripción se refiere a un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o de una sal de la invención.

En algunos aspectos, la descripción se refiere a un método para tratar un cáncer mediado al menos en parte por FAK que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de Fórmula 1.

55 En algunos aspectos, la descripción se refiere a un método para tratar o a un método para fabricar un medicamento para tratar un cáncer, tal como los descritos anteriormente, que está mediado al menos en parte por FAK, que

comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

5 Los compuestos de Fórmula I de la presente invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, que incluyen, aunque sin limitación, tumores sólidos, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, malignidad hematopoyética, y ascites maligno. Más específicamente, los cánceres incluyen, aunque sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata (que incluye metástasis ósea), carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, carcinoma de célula escamosa esofágica, melanoma, un linfoma de célula grande anaplásica, un tumor miofibroblástico inflamatorio, y un glioblastoma.

10 En algunos aspectos, los métodos anteriores se usan para tratar uno o más de cáncer de vejiga, colorrectal, de pulmón de célula no pequeña, de mama o pancreático. En algunos aspectos, los métodos anteriores se usan para tratar uno o más de cáncer de ovario, gástrico, de cabeza y cuello, de próstata, hepatocelular, renal, glioma o sarcoma.

15 En algunos aspectos, la descripción se refiere a un método, que incluye los métodos anteriores, en donde el compuesto se usa para inhibir la transición celular epitelial a mesenquimal (EMT).

En algunos aspectos, el método comprende además la administración de al menos un agente activo adicional. En algunos aspectos, la descripción se refiere a un método para tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención, en donde se usa al menos un agente anti-cancerígeno activo adicional como parte del método.

20 En algunos aspectos, la descripción se refiere a un método para tratar un cáncer mediado al menos en parte por FAK, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite un régimen terapéuticamente efectivo que comprende un compuesto o sal de Fórmula 1 y al menos otro agente activo adicional.

25 Generalmente, niveles de dosis del orden de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o alternativamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 g por paciente y día. Por ejemplo, la inflamación, el cáncer, la soriasis, la alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmune, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central (SNC), pueden ser tratadas de manera efectiva mediante la administración de entre aproximadamente 0,01 y 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o alternativamente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente y día.

30 Debe entenderse, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, hora de administración, ruta de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad particular para la que se esté aplicando la terapia.

DEFINICIONES GENERALES Y ABREVIATURAS

35 Excepto que se indique lo contrario, aplicarán las siguientes convenciones generales y definiciones. A menos que se indique lo contrario en la presente memoria, el lenguaje y los términos se deben considerar en su interpretación razonable más amplia, según la entiendan los especialistas en la técnica. Cualquiera de los ejemplos proporcionados no es limitativo.

40 Cualquier título o subtítulo de la presente memoria son para comodidad del lector y/o para cumplir formalmente, no siendo limitativos.

45 Una mención a un compuesto en la presente memoria está abierta y abarca cualquier material o composición que contenga el compuesto mencionado (p.ej., una composición que contiene una mezcla racémica, tautómeros, epímeros, estereoisómeros, mezclas impuras, etc.). Puesto que una sal, solvato o hidrato, polimorfo, u otro complejo de un compuesto incluye al propio compuesto, una mención a un compuesto abarca materiales que contengan dichas formas. Los compuestos marcados isotópicamente también son abarcados, excepto que se excluyan específicamente. Por ejemplo, hidrógeno no está limitado a hidrógeno que contiene cero neutrones.

El término "agente activo" de la invención significa un compuesto de la invención en cualquier sal, polimorfo, cristal, solvato o forma hidratada.

50 El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" es conocido en la técnica e incluye las sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos y prepararse a partir de, o ser el resultado de, bases o ácidos farmacéuticamente aceptables.

El término "sustituido" y las sustituciones contenidas en fórmulas en la presente memoria se refieren al reemplazo de uno o más radicales hidrógeno de una estructura dada por un radical especificado, o, si no se especifica, al reemplazo por cualquier radical químicamente posible. Cuando en una estructura puede haber más de una posición

- 5 sustituida por más de un sustituyente seleccionado entre grupos especificados, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada una de las posiciones (seleccionados de forma independiente) a menos que se indique lo contrario. En algunos casos, dos posiciones de una estructura dada pueden estar sustituidas por un sustituyente compartido. Debe entenderse que las configuraciones químicamente imposibles o altamente inestables no son deseadas o pretendidas, tal como apreciará el especialista en la técnica.
- En las descripciones y reivindicaciones donde la materia objeto (p.ej., sustitución en una posición molecular dada) es mencionada como seleccionada entre un grupo de posibilidades, la mención pretende incluir específicamente cualquier subconjunto del grupo mencionado. En el caso de múltiples posiciones o sustituyentes variables, también se contempla cualquier combinación de grupo o de subconjuntos variables.
- 10 A menos que se indique lo contrario, un sustituyente, di-radical u otro grupo referido en la presente memoria, puede estar enlazado a través de cualquier posición adecuada a una molécula objeto referenciada. Por ejemplo, el término "indolilo" incluye 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, etc.
- 15 La convención para describir el contenido de carbono de determinados restos químicos es "(C_{a-b})" o "C_a-C_b" que significa que el resto puede contener cualquier número entre "a" y "b" de átomos de carbono. Alquilo C₀ significa un enlace químico covalente sencillo cuando es un resto conector, y un hidrógeno cuando es un resto terminal. De forma similar, "x-y" puede indicar un resto que contiene entre x e y átomos, p.ej., heterocicloalquilo_{5,6} significa un heterocicloalquilo que tiene cinco o seis miembros de anillo. "C_{x-y}" se puede usar para definir el número de carbonos de un grupo. Por ejemplo, "alquilo C₀₋₁₂" significa un alquilo que tiene 0-12 átomos de carbono, donde alquilo C₀ significa un enlace químico covalente sencillo cuando es un grupo conector y significa hidrógeno cuando es un grupo terminal.
- 20 El término "ausente", tal como se usa en la presente memoria para describir una variable estructural (p.ej., "-R- está ausente") significa que el di-radical R no tiene átomos, y que representa tan solo un enlace entre otros dos átomos conectados, a menos que se indique lo contrario.
- 25 A menos que se indique lo contrario (tal como un "-" de conexión), las conexiones de restos en el nombre del compuesto se encuentran en el resto mencionado más a la derecha. Es decir, el nombre del sustituyente comienza con un resto terminal, continúa con cualquier otro resto puente, y finaliza con el resto de conexión. Por ejemplo, "heteroariltioalquilo C₁₋₄" es un grupo heteroarilo conectado a través de un azufre tio a un alquilo C₁₋₄, alquilo que se conecta a las especies químicas que portan el sustituyente.
- 30 El término "alifático" significa cualquier resto hidrocarbonado, y puede contener partes lineales, ramificadas y cíclicas, y puede estar saturado o insaturado.
- El término "alquilo" significa cualquier grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y similares.
- 35 El término "alqueno" significa cualquier grupo hidrocarbonado lineal o ramificado insaturado etilénicamente. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, etenilo, 1-propeno, 2-propeno, 1-, 2- o 3-butenilo, y similares.
- El término "alquino" significa cualquier grupo hidrocarbonado lineal o ramificado insaturado acetilénicamente. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, etinilo, 1-propino, 2-propino, 1-, 2- o 3-butinilo, y similares.
- 40 El término "alcoxi" significa -O-alquilo, -O-alqueno, o -O-alquino. "Haloalcoxi" significa un grupo -O-(haloalquilo). Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, trifluorometoxi, tribromometoxi, y similares.
- "Haloalquilo" significa un alquilo, preferiblemente un alquilo inferior, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes.
- "Hidroalquilo" significa un alquilo, preferiblemente un alquilo inferior, que está sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo; p.ej., hidroximetilo, 1 o 2-hidroxietilo, 1,2-, 1,3-, o 2,3-dihidroxipropilo, y similares.
- 45 El término "alcanoilo" significa -C(O)-alquilo, -C(O)-alqueno, o -C(O)-alquino.
- "Alquiltio" significa un grupo -S-(alquilo) o un grupo -S-(cicloalquilo no sustituido). Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, y similares.
- 50 El término "cíclico" significa cualquier sistema de anillo con o sin heteroátomos (N, O, o S(O)₀₋₂), y que puede estar saturado o insaturado. Los sistemas de anillo pueden estar enlazados por puentes y pueden incluir anillos condensados. El tamaño de los sistemas de anillo se puede describir usando terminología tal como "cíclico_{x-y}", que significa un sistema de anillo cíclico que tiene entre x e y átomos en el anillo. Por ejemplo, el término "carbocíclico₉₋₁₀" significa un sistema de anillo carbocíclico bicíclico condensado 5,6 o 6,6 que puede ser saturado, insaturado o aromático. También significa un fenilo condensado a un grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o

insaturado. Los ejemplos no limitativos de dichos grupos incluyen naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, y similares.

5 El término "carbocíclico" significa un resto de anillo cíclico que contiene solo átomos de carbono en el(los) anillo(s) independientemente de la aromaticidad. In carbocíclico de 3-10 miembros significa carbocíclicos monocíclicos y bicíclicos condensados químicamente viables que tienen entre 3 y 10 átomos de anillo. De forma similar, un carbocíclico de 4-6 miembros significa restos de anillo carbocíclico monocíclico que tienen de 4 a 6 carbonos en el anillo, y un carbocíclico de 9-10 miembros significa restos de anillo carbocíclico bicíclico condensado que tienen de 9 a 10 carbonos en el anillo.

10 El término "cicloalquilo" significa un resto de anillo alifático no aromático mono-cíclico, bicíclico o policíclico de 3-12 carbonos. Cicloalquilo puede ser bicicloalquilo, policicloalquilo, enlazado por puente, o espiralquilo. Uno o más de los anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones- π completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, y similares.

15 El término "carbocíclico insaturado" significa cualquier cicloalquilo que contiene al menos un enlace doble o triple. El término "cicloalqueno" significa un cicloalquilo que tiene al menos un doble enlace en el resto del anillo.

20 Los términos "bicicloalquilo" y "policicloalquilo" significan una estructura que consiste en dos o más restos cicloalquilo que tienen dos o más átomos en común. Si los restos cicloalquilo tienen exactamente dos átomos en común, se dice que están "condensados". Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, biciclo[3.1.0]hexilo, perhidronaftilo, y similares. Si los restos cicloalquilo tienen más de dos átomos en común se dice que están enlazados por un "puente". Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, biciclo[2.2.1]heptilo ("norbornilo"), biciclo[2.2.2]octilo, y similares.

El término "espiralquilo" significa una estructura que consiste en dos restos cicloalquilo que tienen exactamente un átomo en común. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, espiro[4.5]decilo, espiro[2.3]hexilo, y similares.

25 El término "aromático" significa un resto de anillo plano que contiene $4n+2$ electrones π , en donde n es un número entero.

El término "arilo" significa un resto aromático que contiene solo átomos de carbono en su sistema de anillo. Los ejemplos no limitativos incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Los términos "aril-alquilo" o "arilaquilo" o "aralquilo" se refieren a cualquier alquilo que forma una porción de unión con un arilo terminal.

30 "Aralquilo" significa alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente; p.ej., $-\text{CH}_2$ fenilo, $-(\text{CH}_2)_2$ fenilo, $-(\text{CH}_2)_3$ fenilo, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ fenilo, y similares y derivados de los mismos.

El término "heterocíclico" significa un resto de anillo cíclico que contiene al menos un heteroátomo (N, O, o $\text{S}(\text{O})_{0-2}$), incluyendo heteroarilo, heterocicloalquilo, que incluye anillos heterocíclicos insaturados.

35 El término "heterocicloalquilo" significa un resto de anillo heterocíclico no aromático monocíclico, bicíclico o policíclico de 3 a 12 átomos de anillo que contiene al menos un anillo que tiene uno o más heteroátomos. Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones π completamente conjugado. Los ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen azetidina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxazetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tiepano, tiocano, azetidina, pirrolidina, piperidina, N-metilpiperidina, azepano, 1,4-diazapano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina y similares. Otros ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen las formas oxidadas de los anillos que contienen azufre. De esta manera, también se consideran anillos de heterocicloalquilo el tetrahidrotiofeno-1-óxido, tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, tetrahidrotiopirano-1-óxido, tetrahidrotiopirano-1,1-dióxido, tiazolidina-1-óxido, y tiazolidina-1,1-dióxido. El término "heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos condensados y puede incluir un anillo carbocíclico que esté parcial o totalmente insaturado, tal como un anillo benceno, para formar anillo de heterocicloalquilo benzocondensados. Por ejemplo, 3,4-dihidro-1,4-benzodioxina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina y similares. El término "heterocicloalquilo" también incluye heterobicicloalquilo, heteropolicicloalquilo o heteroespiralquilo, que son bicicloalquilo, policicloalquilo o espiralquilo en los que uno o más átomo(s) de carbono son reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Por ejemplo, 2-oxa-espiro[3.3]heptano, 2,7-diaza-espiro[4.5]decano, 6-oxa-2-tia-espiro[3.4]octano, octahidropirrol[1,2-a]pirazina, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octano, y similares, son heterocicloalquilos de este tipo.

55 Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados incluyen, aunque sin limitación, oxiranilo, tianilo, aziridinilo, oxetanilo, tianilo, azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatiano, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatiano, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-diazepanilo.

Los grupos heterocíclicos no arilo incluyen sistemas saturados e insaturados y pueden incluir grupos que tengan solo 4 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzo-condensados y sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo. Cabe destacar que la mención de azufre de anillo incluye sulfuro, sulfóxido o sulfona cuando sea posible. Los grupos heterocíclicos también incluyen sistemas de anillo de 4-10 miembros parcialmente insaturados o completamente saturados, p.ej., anillos sencillos de 4 a 8 átomos de tamaño y sistemas de anillo bicíclicos, que incluyen anillos de arilo o heteroarilo de 6 miembros condensados a un anillo no aromático. También se incluyen sistemas de anillo de 4-6 miembros ("heterocíclicos de 4-6 miembros"), que incluyen heteroarilos de 5-6 miembros, e incluyen grupos tales como azetidino y piperidino. Los heterocíclicos pueden estar unidos por heteroátomos, cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Otros heterocíclicos incluyen imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo y benzoimidazol-1-ilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pirrolidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, tetrahidropirano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxano, piperazino, azetidino, oxetano, tiano, homopiperidino, oxepano, tiepano, oxazepino, diazepino, tiazepino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, pirazolinilo, ditiano, ditiolano, dihidropirano, dihidrotieno, dihidrofurano, pirazolidino, imidazolinilo, imidazolidino, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 3H-indolilo, quinolinilo, y similares.

El término "heterocíclico insaturado" significa un heterocicloalquilo que contiene al menos un enlace insaturado. El término "heterobicycloalquilo" significa una estructura de bicycloalquilo en la que al menos un átomo de carbono es reemplazado por un heteroátomo. El término "heteroespiroalquilo" significa una estructura de espiroalquilo en la que al menos un átomo de carbono es reemplazado por un heteroátomo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados incluyen, aunque sin limitación: 3,4-dihidro-2H-pirano, 5,6-dihidro-2H-pirano, 2H-pirano, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, y 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo.

Los términos "heteroarilo" o "hetarilo" significan un resto de anillo heterocíclico aromático monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene 5-12 átomos. Los ejemplos de dichos anillos de heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Los términos "heteroarilo" también incluyen anillos de heteroarilo con sistemas de anillo carbocíclicos condensados que están parcial o totalmente insaturados, tales como un anillo benceno, para formar un heteroarilo benzocondensado. Por ejemplo, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, y similares. Además, los términos "heteroarilo" incluyen sistemas de anillo condensados 5-6, 5-5, 6-6, que poseen opcionalmente un átomo de nitrógeno en una unión del anillo. Los ejemplos de dichos anillos de hetarilo incluyen, aunque sin limitación, pirrolopirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[4,5-b]piridina, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinilo, y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar unidos a otros grupos a través de sus átomos de carbono o de el(los) heteroátomo(s), si es aplicable. Por ejemplo, pirrol puede estar conectado al átomo de nitrógeno o a cualquiera de los átomos de carbono.

Los heteroarilos incluyen, p.ej., monocíclicos de 5 y 6 miembros tales como pirazinilo y piridinilo, y restos de anillo bicíclicos condensados de 9 y 10 miembros, tales como quinolinilo. Otros ejemplos de heteroarilo incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furano, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofurano, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, y similares. Los ejemplos de heteroarilos de 5-6 miembros incluyen tiofenilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, y similares.

Grupo "heteroaralquilo" significa alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con un grupo heteroarilo; p.ej., -CH₂ piridinilo, -(CH₂)₂ pirimidinilo, -(CH₂)₃ imidazolilo, y similares, y los derivados de los mismos.

Un heteroarilo farmacéuticamente aceptable es aquel que es suficientemente estable para unirse a un compuesto de la invención, ser formulado en una composición farmacéutica y posteriormente ser administrado a un paciente que lo necesite.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, aunque sin limitación: pirrolilo, furano, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo.

Los ejemplos de grupos de heteroarilo de anillo condensado incluyen, aunque sin limitación: benzodurano, benzotiofenilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo,

pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, azaquinazolina, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirimido[2,3-b]pirazinilo, pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

“Arlitio” significa un grupo -S-arilo o -S-heteroarilo, tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio, y similares, y los derivados de los mismos.

El término “heterocíclico de 9-10 miembros” significa un resto de anillo heterocíclico bicíclico condensado 5,6 o 6,6, que puede ser saturado, insaturado o aromático. El término “heterocíclico bicíclico condensado de 9-10 miembros” también significa un fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-ilo, dihidroftazinilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 1,3-benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromanilo, isocromanilo, 5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazilo, 1,2,3,4,7,8-hexahidropteridinilo, 2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purin-8-ilo, 3,7-dihidro-1H-purin-8-ilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 3,4-dihidroftalazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolil-2-ilo, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropteridin-ilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, 1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-5H-1,3-tiazolo-[3,2-a]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolinilo, 4-oxocromanilo, 1,3-benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, purinilo, furilpiridilo, tiofenilpirimidilo, tiofenilpiridilo, pirrolilpiridilo, oxazolilpiridilo, tiazolilpiridilo, 3,4-dihidropirimidin-1-il imidazolilpiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirazolil[3,4]piridina, 1,2-dihidroisoquinolinilo, cinnolinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofenil-2-ilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina, 4,8-dihidroxi-quinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolinilo, 4-fenil-[1,2,3]tiadiazolilo, y similares.

“Arioxi” significa un grupo -O-arilo o -O-heteroarilo, tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, y similares, y derivados de los mismos.

El especialista en la técnica comprenderá que un “oxo” requiere un segundo enlace desde el átomo al cual el oxo está unido. Por consiguiente, debe entenderse que oxo no puede ser sustituido en un anillo arilo o heteroarilo.

El término “halo” o “halógeno” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

“Acilo” significa un grupo -C(O)R, donde R puede seleccionarse del grupo no limitado de hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, trihalometilo, cicloalquilo sin sustituir, arilo. “Tioacilo” o “tiocarbonilo” significa un grupo -C(S)R”, donde R es como se ha definido anteriormente.

El término “grupo protector” significa un grupo químico adecuado que puede unirse a un grupo funcional y eliminarse en una etapa posterior para revelar el grupo funcional intacto. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2ª edición, John Wiley and Sons (1991 y ediciones posteriores); L. Fieser y M. Fieser, “Fieser and Fieser’s Reagents for Organic Synthesis”, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed. “Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis”, John Wiley and Sons (1995). El término “grupo protector de hidroxilo”, tal como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, incluye Ac, CBZ, y varios grupos protectores de hidroxilo familiares para los especialistas en la técnica, incluyendo los grupos referidos en Greene.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “sal farmacéuticamente aceptable” significa aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original y no presentan problemas de seguridad o toxicidad insalvables.

El término “composición farmacéutica” significa un compuesto activo en cualquier forma adecuada para la administración efectiva a un sujeto, p.ej., una mezcla del compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en la presente memoria, un “vehículo fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable” significa un vehículo o diluyente que no produce una irritación significativa en un organismo y que no elimina la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilén glicoles.

Los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratado” significan revertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir parcial o completamente el trastorno o la afección a la cual se aplican dichos términos, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. “Prevenir” significa tratar antes de que se produzca una infección.

- 5 “Cantidad terapéuticamente efectiva” significa aquella cantidad del compuesto que está siendo administrado que aliviará en un determinado grado uno o más de los síntomas del trastorno en tratamiento, o que dará como resultado la inhibición del progreso o al menos la reversión parcial de la afección.

Se emplean las siguientes abreviaturas:

	min.	minuto(s)
	h	hora(s)
10	d	día(s)
	RT o rt	temperatura ambiente
	t_R	tiempo de retención
	L	litro
	mL	mililitro
15	mmol	milimol
	μmol	micromol
	equiv. o eq.	equivalentes
	RMN	resonancia magnética nuclear
	MDP(S)	(sistema) de purificación por HPLC dirigido por masas
20	LC/MS	cromatografía líquida de espectrometría de masas
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	TLC	cromatografía de capa fina
	CDCl_3	cloroformo deuterado
	CD_3OD o MeOD	metanol deuterado
25	$\text{DMSO-}d_6$	dimetilsulfóxido deuterado
	LDA	litio diisopropilamida
	DCM	diclorometano
	THF	tetrahidrofurano
	EtOAc	acetato de etilo
30	MeCN	acetonitrilo
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
35	DIPEA	diisopropiletilamina
	PS-DIEA	diisopropiletilamina soportada en polímero
	PS-PPh ₃ -Pd	Pd(PPh ₃) ₄ soportado en polímero
	EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	TBTU	tetrafluroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
5	TFA	ácido trifluoroacético

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es: dietil (3-metoxi-4-[[4-[[2-(metilcarbamoil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Un compuesto que es: hidrocloreto de dietil (4-[[4-[[7-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]-3-metoxibencil)fosfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto que es: dietil (3-metoxi-4-[[4-[[2-metil-7-[[*trans*-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]bencil)fosfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 4. Un compuesto que es: 2-[2-[3-(dimetilfosfinoilmetil)fenilamino]-5-trifluorometilpirimidin-4-ilamino]-*N*-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto o sal que es: 2-[[2-[[4-(dimetilfosforil)fenil]amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]amino]-*N*-metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, formulada con o sin uno o más vehículos farmacéuticos.
7. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso en el tratamiento de un cáncer que está mediado al menos en parte por FAK.
8. Un compuesto para uso como el reivindicado en la reivindicación 7, en donde dicho compuesto se administra oralmente.