

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 955**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)		
A61P 35/02	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 239/48	(2006.01)		
C07D 239/49	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2013 PCT/JP2013/061273**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13157540**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2013 E 13778349 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2840080**

54 Título: **Compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o sal del mismo**

30 Prioridad:

17.04.2012 JP 2012094184
15.03.2013 JP 2013082479

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2018

73 Titular/es:

FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30 Nishiazabu 2-chome
Minato-kuTokyo, JP

72 Inventor/es:

TAKASAKI, MASARU;
TSUJINO, TOSHIAKI;
TANABE, SHINTAROU;
OOKUBO, MEGUMI;
SATO, KIMIHIKO;
HIRAI, ATSUSHI;
TERADA, DAISUKE;
INUKI, SHINSUKE y
MIZUMOTO, SHINSUKE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 657 955 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

Compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o a una sal del mismo tal como se expone en las reivindicaciones, que es útil como un inhibidor de tirosina cinasa 3 de tipo Fms.

10 **Antecedentes de la técnica**

La tirosina cinasa 3 de tipo Fms (FLT3) es una proteína que pertenece a la clase III de las tirosina cinasas de tipo receptor, y tiene cinco motivos de tipo inmunoglobulina en el dominio extracelular del extremo N-terminal, y dos dominios de cinasa en el extremo C-terminal. La expresión de FLT3 se observa en células precursoras CD34 positivas de la médula ósea humana y precursores de células dendríticas, y desempeña un importante papel para la proliferación, la diferenciación, etcétera., de esas células (documento no de patente 1). Además, el ligando (FL) de FLT3 se expresa en células estromáticas de la médula ósea y linfocitos T, y es una de las citocinas que afecta a la citogénesis de muchos tipos de sistemas hematógenos, y estimula la proliferación de células madre, de células precursoras, de células dendríticas y de células citolíticas naturales a través de interacciones con otros factores de crecimiento.

La FLT3 se dimeriza tras la unión de FL y se activa mediante autofosforilación. Como resultado, se induce la fosforilación de PI3 así como de AKT y ERK en vía de transducción de la señal. La FLT3 desempeña un importante papel para la proliferación y la diferenciación de células hematopoyéticas.

En la médula ósea normal, la expresión de FLT3 se limita a células precursoras tempranas, pero en el carcinoma sanguíneo, la FLT3 se expresa a una alta concentración, o FLT3 provoca una mutación y contribuye por lo tanto a la proliferación y a la alteración maligna del carcinoma a través de la activación de la vía de transducción de la señal mencionada anteriormente. El carcinoma sanguíneo incluye, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia indiferenciada aguda (LIA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LP), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de linfocitos T en adulto, síndrome mielodisplásico (SMD) y trastorno mieloproliferativo (TMP).

En cuanto a la LMA entre los diversos tipos de carcinoma sanguíneo, varias terapias existentes son eficaces para una determinada medida, pero frecuentemente se observan recaídas y resistencia, y sigue siendo un carcinoma intratable ya que la tasa de supervivencia a cinco años para ese carcinoma es de alrededor del 24 % (en los Estados Unidos) (documento no de patente 2). Una de las causas de la recaída y de la resistencia del mismo es la mutación genética de las células de la LMA, y especialmente, la mutación genética de la FLT3 se confirma con mayor frecuencia. Se sabe que la mutación genética de FLT3 incluye la mutación de duplicación interna en tándem (DIT) observada cerca de la membrana (documento no de patente 3) y la mutación de activación del resto de tirosina cinasa (documento no de patente 4), y la FLT3 se activa de manera constante incluso en ausencia del ligando para acelerar la proliferación de las células cancerosas.

Se ha documentado que la mutación DIT, en particular, se observa en aproximadamente el 30 % de los pacientes de LMA, y el pronóstico vital de los pacientes que tienen esta mutación es malo (documento no de patente 5).

Se cree que la supresión tanto de la activación de FLT3 como de su activación por mutación genética es importante para el tratamiento de LMA y la mejora del pronóstico, y se lleva a cabo el desarrollo del inhibidor de FLT3.

Por ejemplo, AC220 (Ambit) es un compuesto que inhibe de manera selectiva una tirosina cinasa de tipo III (FLT3, c-KIT, FMS, PDGFR), y se desarrolla con LMA dirigida (documento de patente 1).

Además, los fármacos que muestran una sostenibilidad superior también se están desarrollando uniendo covalentemente un compuesto inhibidor de este tipo a una proteína biológica. Por ejemplo, se ha documentado Afatinib (BIBW2992) como un inhibidor de EGFR que tiene un grupo acrílico en la molécula (documento de patente 2).

Referencias anteriores de la técnica

60 Documentos de patente

Documento de patente 1: WO2007/109120A2

Documento de patente 2: Publicación japonesa de patente no revisada (Kohyo) N.º 2009-515851

65 Documento de patente 3: WO2006/135713

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Brown P. et al., European Journal of Cancer, vol. 40, pp.707-721, 2004

Documento no de patente 2: American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, pp.9-24, 2012

5 Documento no de patente 3: Yokota S. et al., Leukemia, vol. 11, pp.1605-1609, 1997

Documento no de patente 4: Choudhary C. et al., Blood, vol. 106, pp.265-273, 2005

Documento no de patente 5: Kiyoi H. et al., Oncogene, vol. 21, pp.2555-2563, 2002

Sumario de la invención

10

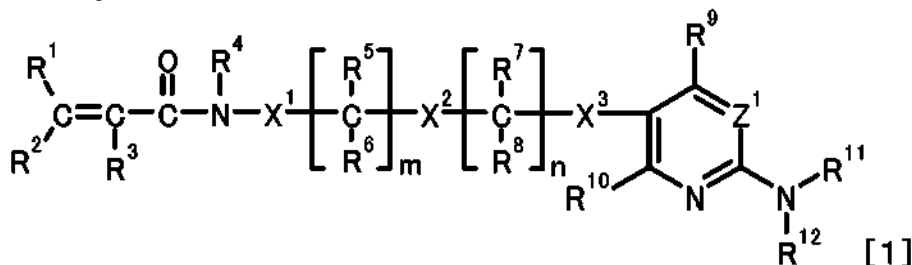
Objetivo que debe conseguirse por la invención

Es muy deseado un compuesto para su uso como un inhibidor de FLT3 útil como agente terapéutico para AML. Medios para alcanzar el objetivo

15

Los inventores de la presente divulgación realizaron diversas investigaciones para resolver el problema mencionado anteriormente, como resultado, descubrieron que un compuesto representado por la fórmula general [1]:

[Fórmula 1]



20

(en la fórmula, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, o R² y R³ pueden unirse entre sí para formar un enlace atómico, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino, m de R⁵ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, m de R⁶ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R⁵ y R⁶ unidos al mismo átomo de carbono, pueden unirse entre sí para formar un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo O-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido, un grupo N(R¹³)-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino), un grupo (alqueno C₁₋₃)-O-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido o un grupo (alqueno C₁₋₃)-N(R¹³)-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹³ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), n de R⁷ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, n de R⁸ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R⁷ y R⁸ unidos al mismo átomo de carbono, pueden unirse entre sí para formar un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo O-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido, un grupo N(R¹⁴)-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino), un grupo (alqueno C₁₋₃)-O-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido o un grupo (alqueno C₁₋₃)-N(R¹⁴)-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), R⁹ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, y R¹⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar un grupo amino cíclico que puede estar sustituido junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados), R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, R¹² representa un grupo alquilo C₁₋₆

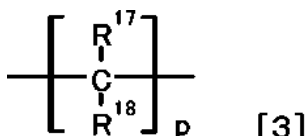
que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido, X¹ representa un grupo representado por la fórmula general [2]:

[Fórmula 2]



(en la fórmula, X⁴ representa un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico divalente que puede estar sustituido, un grupo representado por la fórmula general [3])

[Fórmula 3]



(en la fórmula, p de R¹⁷ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o un R¹⁷ seleccionado entre p de R¹⁷ puede unirse con R⁴ para formar un grupo alqueno C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo (alqueno C₁₋₃)-O que puede estar sustituido, un grupo (alqueno C₁₋₃)-N(R¹⁹) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino), un grupo (alqueno C₁₋₃)-O-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido o un grupo (alqueno C₁₋₃)-N(R¹⁹)-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), p de R¹⁸ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R¹⁷ y R¹⁸ unidos al mismo átomo de carbono, pueden unirse entre sí para formar un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo O-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido, un grupo N(R²⁰)-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido (en la fórmula, R²⁰ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino), un grupo (alqueno C₁₋₃)-O-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido o un grupo (alqueno C₁₋₃)-N(R²⁰)-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R²⁰ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), y p representa un número entero de 1 a 6), o un enlace atómico, y X⁵ representa un átomo de oxígeno, N(R²¹) (en la fórmula, R²¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino, o R²¹ puede unirse con R⁴ para formar un grupo alqueno C₁₋₆ que puede estar sustituido), C(=O), C(=O)-N(R²¹) (en la fórmula, R²¹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) o un enlace atómico), X² representa un grupo alqueno C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico divalente que puede estar sustituido, X³ representa un grupo alqueno C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo O-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido, un grupo S(O)_q-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido (en la fórmula, q representa 0, 1 o 2), un grupo N(R²²)-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido (en la fórmula, R²² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino), N(R²²)-C(=O) (en la fórmula, R²² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), o un enlace atómico, Z¹ representa átomo de nitrógeno o C(R²³) (en la fórmula, R²³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido), m representa un número entero de 0 a 6, y n representa un número entero de 0 a 6) o una sal del mismo es útiles como un inhibidor de FLT3, y cumplió la presente divulgación.

La presente divulgación proporciona lo siguiente.

(1) Un compuesto representado por la fórmula general [1] definido anteriormente o una sal del mismo.

(2) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (1), en el que Z¹ es un átomo de nitrógeno.

(3) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que X³ es un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido o N(R²²)-C(=O) (en la fórmula, R²² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino).

(4) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que X³ es un grupo etileno.

(5) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, y R² es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.

(6) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, y R² es un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo di(alquil C₁₋₆)amino.

(7) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que R⁹ es N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, y R¹⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar un grupo amino cíclico que puede estar sustituido junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados).

(8) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (7), en el que R¹⁵ es un átomo de hidrógeno, y R¹⁶ es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.

(9) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en el que R¹¹ es un átomo de hidrógeno, y R¹² es un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido.

(10) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en el que R¹¹ es un átomo de hidrógeno, y R¹² es un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo pirazolilo que puede estar sustituido, un grupo tienilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolilo que puede estar sustituido, un grupo isotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo indazolilo que puede estar sustituido, un grupo pirazolopiridinilo que puede estar sustituido, un grupo quinolilo que puede estar sustituido, un grupo isoquinolilo que puede estar sustituido, un grupo cinnolinilo que puede estar sustituido, un grupo ftalazinilo que puede estar sustituido, un grupo quinoxalinilo que puede estar sustituido, un grupo benzofuranilo que puede estar sustituido o un grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido.

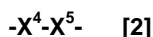
(11) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.

(12) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

(13) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en el que X² es un grupo alqueno C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido.

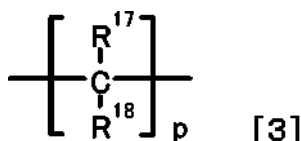
(14) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (13), en el que X¹ es un grupo representado por la fórmula general [2]:

[Fórmula 4]



(en la fórmula, X⁴ representa un grupo representado por la fórmula general [3]

[Fórmula 5]



(en la fórmula, p de R¹⁷ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, p de R¹⁸ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, y p representa un número entero de 1 a 6), y X⁵ representa C(=O)-N(R²¹) (en la fórmula, R²¹ representa un átomo de hidrógeno)).

(15) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en el que R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.

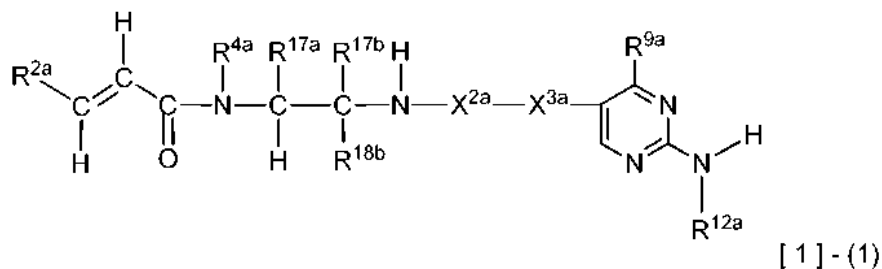
(16) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15), en el que R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno.

(17) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en el que R¹⁰ es un átomo de hidrógeno.

La presente invención proporciona lo siguiente:

(18) Un compuesto representado por la fórmula general [1]-(1):

[Fórmula 6]



según se estable en las reivindicaciones o una sal del mismo.

- 5 (19) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (18), en el que R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, el sustituyente del grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido puesto que R^{2a} es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3, un grupo di(alquilo C_{1-6})amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3 o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3, y el grupo de sustituyentes A-3 consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede estar protegido mediante un grupo protector de hidroxilo según se establece en la reivindicación 2, y un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo.
- 10 (20) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (18) o (19), en el que R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .
- 15 (21) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (18) a (20), en el que R^{17a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .
- (22) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (18) a (21), en el que R^{17b} y R^{18b} son un grupo alquilo C_{1-6} , o R^{17b} y R^{18b} forman $C(=O)$ junto con el átomo de carbono al que están enlazados.
- 20 (23) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (18) a (22), en el que R^{9a} es $N(R^{15})(R^{16})$ (en la fórmula, R^{15} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo alquenoilo C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo alquinilo C_{2-6} que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede estar sustituido, y R^{16} representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo alquenoilo C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo alquinilo C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, o R^{15} y R^{16} pueden formar un grupo amino cíclico que puede estar sustituido junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados).
- 25 (24) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (18) a (23), en el que R^{12a} es un grupo arilo que puede estar sustituido.
- 30 (25) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (18) a (24), en el que X^{2a} es un grupo alquenoilo C_{1-6} que puede estar sustituido o un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido.
- (26) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (18) a (25), en el que X^{3a} es un grupo alquinilo C_{2-6} que puede estar sustituido, preferentemente un grupo etinilo.
- 35 (27) Una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26).
- (28) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), que es para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con FLT3.
- (29) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), que es para su uso en el tratamiento de leucemia mieloide aguda.
- 40 (30) La presente divulgación también proporciona un inhibidor de FLT3 que contiene el compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26).

La presente invención también proporciona lo siguiente:

- 45 (a) Un compuesto representado por la fórmula general [1]-(1) definida anteriormente o una sal del mismo, que es para su uso como un fármaco.
- (b) Un compuesto representado por la fórmula general [1]-(1) o una sal del mismo, que es para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con la FLT3, preferentemente, para su uso en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia indiferenciada aguda (LIA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LP), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de linfocitos T en adulto, síndrome mielodisplásico (SMD) y trastorno mieloproliferativo (TMP), más preferentemente para su uso en el tratamiento de LMA o de LPA, aún más preferentemente para su uso en el tratamiento de LMA.
- 50 (c) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula general [1]-(1) o una sal del mismo junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable.
- 55 (d) Uso de un compuesto representado por la fórmula general [1]-(1) o una sal del mismo para la fabricación de

un fármaco para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con FLT3, preferentemente, para su uso en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia indiferenciada aguda (LIA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LP), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de linfocitos T en adulto, síndrome mielodisplásico (SMD) y trastorno mieloproliferativo (TMP), más preferentemente para su uso en el tratamiento de LMA o de LPA, aún más preferentemente para su uso en el tratamiento de LMA.

(e) Un compuesto representado por la fórmula general [1]-(1) o una sal del mismo para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con FLT3, preferentemente para el tratamiento de leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia indiferenciada aguda (LIA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LP), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de linfocitos T en adulto, síndrome mielodisplásico (SMD) y trastorno mieloproliferativo (TMP), más preferentemente para el tratamiento de LMA o de LPA, aún más preferentemente para el tratamiento de LMA, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto representado por la fórmula general [1]-(1) o dicha sal del mismo a un sujeto (un mamífero, incluyendo al ser humano) que necesite tal tratamiento.

Efecto de la invención

El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal del mismo de la presente invención tiene una actividad antitumoral superior, y es útil como un inhibidor de FLT3.

Mejor modo de realizar la invención

A continuación, la presente invención se explicará en detalle.

Los términos usados para la presente invención tienen los siguientes significados a menos que se especifique especialmente.

El átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El grupo alquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo y grupos hexilo.

El grupo alquilo C₁₋₃ significa un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo.

El grupo alqueno C₂₋₆ significa un grupo alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, 1,3-butadienilo, pentenilo y hexenilo.

El grupo alquino C₂₋₆ significa un grupo alquino C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El grupo cicloalquilo C₃₋₈ significa grupos cicloalquilo C₃₋₈, tales como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El grupo arilo significa un grupo fenilo o naftilo.

El grupo ar(alquilo C₁₋₆) significa un grupo ar(alquilo C₁₋₆), tal como grupos bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo y naftilmetilo.

El grupo alcoxi C₁₋₆ significa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado o cíclico, tal como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclobutoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El grupo alcoxi C₁₋₃ significa un grupo metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

El grupo (alcoxi C₁₋₆)-(alquilo C₁₋₆) significa un grupo (alquilo C₁₋₆)-(alquilo C₁₋₆), tal como grupos metoximetilo y 1-etoxietilo.

El grupo ar(alcoxi C₁₋₆)-(alquilo C₁₋₆) significa un grupo ar(alquilo C₁₋₆)-(alquilo C₁₋₆), tal como grupos benciloximetilo y fenetiloximetilo.

El grupo alcanóilo C₂₋₆ significa un grupo alcanóilo C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como grupos acetilo, propionilo, valerilo, isovalerilo y pivaloilo.

El grupo aroilo significa un grupo benzoilo o naftoilo.

- El grupo heterociclicarbonilo significa un grupo nicotinoílo, tenoílo, pirrolidinocarbonilo o furoílo.
- 5 El grupo aminoacetilo (α -sustituido) significa un grupo aminoacetilo (α -sustituido) obtenido a partir de un aminoácido (los ejemplos incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina e hidroxiprolina), de los cuales, el término N puede estar protegido.
- 10 El grupo acilo significa un grupo formilo, un grupo succinilo, un grupo glutarilo, un grupo maleoílo, un grupo ftaloílo, un grupo alcanóilo C_{2-6} , un grupo aroílo, un grupo heterociclicarbonilo o un grupo aminoacetilo (α -sustituido).
- 15 El grupo acil(alquilo C_{1-6}) significa un grupo acil(alquilo C_{1-6}), tal como grupos acetilmetilo, benzoilmetilo y 1-benzoiletilo.
- El grupo aciloxi(alquilo C_{1-6}) significa un grupo aciloxi(alquilo C_{1-6}), tal como grupos acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, benzoiloximetilo y 1-(benzoiloxi)etilo.
- 20 El grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} significa un grupo alquiloxicarbonilo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y 1,1-dimetilpropoxicarbonilo.
- El grupo ar(alcoxi C_{1-6})carbonilo significa un grupo ar(alquil C_{1-6})oxicarbonilo, tal como grupos benciloxicarbonilo y fenililoxicarbonilo.
- 25 El grupo ariloxicarbonilo significa un grupo feniloxicarbonilo o naftiloxicarbonilo.
- El grupo alquilamino C_{1-6} significa un grupo alquilamino C_{1-6} lineal o ramificado, tal como grupos metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino y hexilamino.
- 30 El grupo alquilamino C_{1-3} significa un grupo metilamino, etilamino, propilamino o isopropilamino.
- El grupo di(alquil C_{1-6})amino significa un grupo di(alquil C_{1-6})amino lineal o ramificado, tal como grupos dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, di(terc-butil)amino, dipentilamino, dihexilamino, (etil)(metil)amino", y (metil)(propil)amino.
- 35 El grupo di(alquil C_{1-3})amino significa un grupo di(alquil C_{1-3})amino lineal o ramificado, tal como grupos dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, (metil)(etil)amino", y (metil)(propil)amino.
- 40 El grupo alquilsulfonilo C_{1-6} significa grupos alquilsulfonilo C_{1-6} , tales como grupos metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.
- El grupo arilsulfonilo significa un grupo bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo o naftalenosulfonilo.
- 45 El grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} significa grupos alquilsulfoniloxi C_{1-6} , tales como grupos metilsulfoniloxi y etilsulfoniloxi.
- El grupo arilsulfoniloxi significa un grupo bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi.
- 50 El grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} significa grupos alquilsulfonilamino C_{1-6} , tales como grupos metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.
- 55 El grupo amino cíclico significa un grupo amino cíclico que tiene un anillo que contiene uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos, que pueden contener adicionalmente uno o más átomos seleccionados entre átomos de oxígeno y átomos de azufre, tales como azetidino, pirrolidino, pirrolino, pirrolilo, piperidino, tetrahidropiridilo, homopiperidino, imidazolidino, imidazolino, imidazolilo, pirazolidino, pirazolino, pirazolilo, piperazino, homopiperazino, triazolilo, tetrazolilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino y quinuclidino.
- 60 El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico que contiene únicamente un átomo de nitrógeno como heteroátomo constituyente del anillo, tales como grupos azetidino, pirrolidino, pirrolino, pirrolilo, piperidino, tetrahidropiridilo, piridilo, homopiperidino, octahidroazocino, imidazolidino, imidazolino, imidazolilo, pirazolidino, pirazolino, pirazolilo, piperazino, pirazino, piridazino, pirimidino, homopiperazino, triazolilo y tetrazolilo.
- 65 El grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico significa un grupo tetrahydrofuranoílo, furano, tetrahydropirano o pirano.
- El grupo heterocíclico que contiene azufre monocíclico significa un grupo tienilo.

El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno monocíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno monocíclico que contiene únicamente un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos constituyentes en el anillo, tales como grupos oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y morfolinilo.

5 El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre monocíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre monocíclico que contiene únicamente un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos constituyentes del anillo, tales como grupos tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tiomorfolinilo, 1-oxidotiomorfolinilo y 1,1-dioxidotiomorfolinilo.

10 El grupo heterocíclico monocíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene azufre monocíclico, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno monocíclico o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre monocíclico.

15 El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico que contiene únicamente un átomo de nitrógeno como heteroátomo constituyente del anillo, tal como grupos indolinilo, indolilo, isoindolinilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirazolopiridinilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, quinolilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, quinolidinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinilo, quinoxalinilo, naftilidinilo, purinilo, pteridinilo y quinuclidinilo.

20 El grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico significa un grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico que contiene únicamente un átomo de oxígeno como heteroátomo constituyente del anillo, tal como grupos 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzodioxanilo y 1,4-benzodioxanilo.

25 El grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico significa un grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico que contiene únicamente un átomo de azufre como heteroátomo constituyente del anillo, tal como grupos 2,3-dihidrobenzotienilo y benzotienilo.

30 El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno bicíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno bicíclico que contiene únicamente un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como heteroátomos constituyentes del anillo, tales como grupos benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzomorfolinilo, dihidropirano piridilo, dihidrodioxinopiridilo y dihidropiridoxadinilo.

35 El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre bicíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre bicíclico que contiene únicamente un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre como heteroátomos constituyentes del anillo, tales como grupos benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzotiadiazolilo.

40 El grupo heterocíclico bicíclico significa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene azufre bicíclico, un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y oxígeno bicíclico o un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno y azufre bicíclico.

45 El grupo heterocíclico significa un grupo heterocíclico monocíclico o un grupo heterocíclico bicíclico.

El grupo C_{1-6} significa un grupo alquileo C_{1-6} lineal o ramificado, tal como grupos metileno, etileno, propileno, butileno y hexileno.

50 El grupo C_{2-6} significa un grupo alquileo C_{2-6} lineal o ramificado, tal como grupos etileno, propileno, butileno y hexileno.

El grupo alquileo C_{1-3} significa un grupo metileno, etileno o propileno.

55 El grupo alquilenilo C_{2-6} significa un grupo alquilenilo C_{2-6} lineal o ramificado, tal como grupos vinileno, propenileno, butenileno y pentenileno.

El grupo alquilenilo C_{2-6} significa un grupo alquilenilo C_{2-6} lineal o ramificado, tal como grupos etinileno, propinileno, butinileno y pentinileno.

60 El grupo hidrocarburo alicíclico divalente significa un grupo formado eliminando dos átomos de hidrógeno de un grupo hidrocarburo alicíclico, tal como grupos 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclobutileno, 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, biciclo(3,2,1)octileno, biciclo(2,2,0)hexileno y biciclo(5,2,0)nonileno.

65 El residuo hidrocarburo alicíclico divalente de 4, 5 o 6 miembros significa un grupo formado eliminando dos átomos de hidrógeno de un anillo hidrocarburo alicíclico de 4, 5 o 6 miembros, tal como grupos 1,2-ciclobutileno, 1,3-

ciclobutileno, 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, biciclo(3,2,1)octileno y biciclo(2,2,0)hexileno.

5 El grupo hidrocarburo aromático divalente significa un grupo formado eliminando dos átomos de hidrógeno de un anillo hidrocarburo aromático, tal como grupos fenileno, indenileno, naftileno, fluorenileno, fenantrenileno, antrileno y pirenileno.

10 El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno divalente significa un grupo formado retirando dos átomos de hidrógeno de un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, tal como azetidindiilo, pirrolidindiilo, pirrolinadiilo, piperidindiilo, tetrahidropiridindiilo, homopiperidindiilo, imidazolidindiilo, imidazolinadiilo, pirazolidindiilo, piperazinadiilo y homopiperazinadiilo.

15 El grupo heterocíclico divalente significa un grupo formado retirando dos átomos de hidrógeno de un anillo heterocíclico, tal como grupos pirrolinadiilo, furandiilo, tiofenodiilo, pirazinadiilo, piridindiilo y pirimidindiilo.

El grupo sililo significa un grupo trimetilsililo, trietilsililo o tributilsililo.

20 Los ejemplos del grupo saliente incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo. El grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo pueden estar sustituidos.

25 El grupo protector de amino puede ser cualquier grupo que puede usarse como un grupo protector habitual de un grupo amino. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, los grupos mencionados en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, pp. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo ar(alquilo C_{1-6}), un grupo (alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} , un grupo ar(alcoxi C_{1-6})carbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo.

30 El grupo protector de imino puede ser cualquier grupo que puede usarse como un grupo protector habitual de un grupo imino. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, los grupos mencionados en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, pp. 696-868, 2007, John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo ar(alquilo C_{1-6}), un grupo (alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} , un grupo ar(alcoxi C_{1-6})carbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo.

35 El grupo protector de hidroxilo puede ser cualquier grupo que puede usarse como un grupo protector habitual de un grupo hidroxilo. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, los grupos mencionados en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis,

40 4ª edición, pp. 16-299, 2007, John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo ar(alquilo C_{1-6}), un grupo (alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo ar(alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo C_{1-6} , un grupo ar(alcoxi C_{1-6})carbonilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropirranilo.

45 El grupo protector de carboxilo puede ser cualquier grupo que puede usarse como un grupo protector habitual de un grupo carboxilo. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, los grupos mencionados en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, pp. 533-643, 2007, John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo arilo, un grupo ar(alquilo C_{1-6}), un grupo (alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo ar(alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo acil(alquilo C_{1-6}), un grupo aciloxi(alquilo C_{1-6}) y un grupo sililo.

50 El hidrocarburo halogenado significa cloruro de metileno, cloroformo o dicloroetano.

El éter significa éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetil éter de etilenglicol, dimetil éter de dietilenglicol o éter dietílico de dietilenglicol.

55 El alcohol significa metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o 2-metil-2-propanol.

La cetona significa acetona, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona o metil isobutil cetona.

El éster significa acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo o acetato de butilo.

60 La amida significa N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona.

El nitrilo significa acetonitrilo o propionitrilo.

El sulfóxido significa dimetilsulfóxido o sulfolano.

65 El hidrocarburo aromático significa benceno, tolueno o xileno.

La base inorgánica significa hidróxido sódico, hidróxido potásico, terc-butóxido sódico, terc-butóxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio.

5 La base orgánica significa trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno (DBU), 4-dimetilaminopiridina o N-metilmorfolina.

10 El catalizador de paladio significa paladio metálico, tal como paladio/carbono y negro de paladio; una sal de paladio inorgánico, tal como cloruro de paladio; una sal de paladio orgánico, tal como acetato de paladio; un complejo de paladio orgánico, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), (E)-di(μ-acetato)bis(o-(di-o-tolilfosfino)bencil)dipaladio (II) y tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0); o un complejo de paladio orgánico inmovilizado por polímero, tal como bis(acetato)trifenilfosfinapaladio (II) soportado por polímero y di(acetato)diciclohexilfenilfosfinapaladio (II) soportado por polímero.

15 El ligando significa una trialkilfosfina, tal como trimetilfosfina y tri-terc-butilfosfina; una tricicloalquilfosfina, tal como triciclohexilfosfina; una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina y tritolilfosfina; un trialkilfosfito, tal como trimetilfosfito, trietilfosfito y tributilfosfito; un tricicloalquilfosfito, tal como triciclohexilfosfito; un triarilfosfito, tal como trifenilfosfito; una sal imidazolio, tal como cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio; una dicetona, tal como acetilacetona y octafluoroacetilacetona; una amina, tal como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina y triisopropilamina; 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo.

20 Los ejemplos de la sal del compuesto de Fórmula [1]-(1) incluyen una sal conocida habitualmente de un grupo básico, tal como un grupo amino o un grupo ácido, tal como un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo.

30 Los ejemplos de la sal del grupo básico incluyen sales con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitileno sulfónico y ácido naftaleno sulfónico.

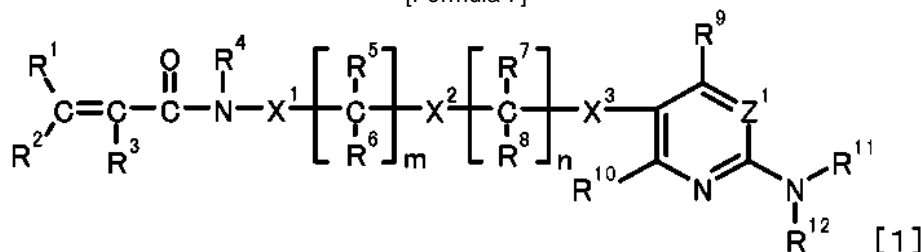
35 Los ejemplos de la sal de un grupo ácido, incluyen sales con un metal alcalino, tal como sodio o potasio; sales con un metal alcalinotérreo, tal como calcio o magnesio; sales de amonio; y sales con una base orgánica que contiene nitrógeno, tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

40 Entre las sales mencionadas anteriormente, los ejemplos preferidos de la sal incluyen sales farmacológicamente aceptables.

El compuesto de la presente divulgación es un compuesto representado por la fórmula general [1]:

45

[Fórmula 7]



50 (en la fórmula, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², X¹, X², X³, Z¹, m y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

50

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, preferentemente un átomo de hidrógeno.

55 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆ como R¹ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido. El grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃.

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido. El grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo que puede estar sustituido, adicional y preferentemente un grupo metilo que puede estar sustituido.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, grupo alqueno C₂₋₆ o grupo alquino C₂₋₆ como R² puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo acilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alcocarbonilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

El grupo de sustituyentes A consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes B, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes B, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes B, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes B, un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes B, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes B, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes B, y un grupo oxo.

El grupo de sustituyentes B consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico y un grupo oxo.

El sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, el grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido o el grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido como R² es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-1, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-1, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-1.

El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferentemente un átomo de bromo.

El grupo alquilamino C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilamino C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilamino o un grupo etilamino, adicional y preferentemente un grupo metilamino.

El grupo di(alquil C₁₋₆)amino es preferentemente un grupo di(alquil C₁₋₃)amino, más preferentemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino o un grupo (metil)(etil)amino, adicional y preferentemente un grupo dimetilamino.

El grupo heterocíclico es preferentemente un grupo azetidino, un grupo piperazino o un grupo morfolino.

El grupo de sustituyentes A-1 consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo. El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferentemente un átomo de flúor.

El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

R² es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-1 y un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-1, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo alquilamino C₁₋₆ y un grupo di(alquil C₁₋₆)amino, adicional y

preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo di(alquil C₁₋₆)amino.

El grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo di(alquil C₁₋₆)amino mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con un grupo di(alquil C₁₋₃)amino, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo sustituido con un grupo di(alquil C₁₋₃)amino, adicional y preferentemente un grupo di(alquil C₁₋₃)aminometilo.

El grupo di(alquil C₁₋₃)aminometilo es preferentemente un grupo dietilaminometilo o un grupo dimetilaminometilo, más preferentemente un grupo dimetilaminometilo.

R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, y R² y R³ pueden unirse entre sí para formar un enlace atómico. R³ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆ o un grupo alquino C₂₋₆, o R² y R³ se unen preferentemente entre sí para formar un enlace atómico, y R³ es más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆ o un grupo alquino C₂₋₆ como R³ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido o un grupo protector de imino, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆.

El grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ como R⁴ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

m de R⁵ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

m de R⁶ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R⁵ y R⁶ unidos al mismo átomo de carbono, pueden unirse entre sí para formar un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo O-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido, un grupo N(R¹³)-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹³ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), un grupo (alqueno C₁₋₃)-O-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido o un grupo (alqueno C₁₋₃)-N(R¹³)-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹³ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) y R⁶ representa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

n de R⁷ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

n de R⁸ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R⁷ y R⁸ unidos al mismo átomo de carbono, pueden unirse entre sí para formar un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo O-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido, un grupo N(R¹⁴)-(alqueno C₁₋₆) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), un grupo (alqueno C₁₋₃)-O-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido o un grupo (alqueno C₁₋₃)-N(R¹⁴)-(alqueno C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), y R⁸ representa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆ como R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquileo C₂₋₆, grupo O-(alquileo C₁₋₆), grupo N(R¹³)-(alquileo C₁₋₆) (en la fórmula, R¹³ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) o grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹³)-(alquileo C₁₋₃) (en la fórmula, R¹³ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) formado por R⁵ y R⁶ que se unen juntos, puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆ como R¹³ o R¹⁴ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquileo C₂₋₆, grupo O-(alquileo C₁₋₆), un grupo N(R¹⁴)-(alquileo C₁₋₆) (en la fórmula, R¹⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) o grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹⁴)-(alquileo C₁₋₃) (en la fórmula, R¹⁴ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) formado por R⁷ y R⁸ que se unen juntos, puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

R⁹ es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido o N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), adicional y preferentemente N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₈, grupo arilo, grupo alcoxi C₁₋₆ o grupo heterocíclico como R⁹ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ como R¹⁵ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo o un grupo heterocíclico como R¹⁶ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo acilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo amino cíclico formado por R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

Los ejemplos preferidos del grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido mencionado anteriormente como R⁹ incluyen grupo alcoxi no sustituidos, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentoxi, un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi y un grupo ciclopentoxi, más preferentemente un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi y un grupo ciclopropoxi.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico que puede estar sustituido como R⁹ incluyen un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo pirazolilo, un grupo piperazino, un grupo triazolilo, un grupo morfolino, etc. Los

ejemplos preferidos del sustituyente del grupo heterocíclico incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₃, tal como un grupo metilo.

5 R¹⁵ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno.

10 El grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ es preferentemente un grupo ciclopropilo.

15 R¹⁶ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido o un grupo arilo que puede estar sustituido, adicional y preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, particular y preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.

20 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo ciano; un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi; un grupo di(alquil C₁₋₃)amino, tal como dimetilamino; un grupo arilo, tal como un grupo fenilo; y un grupo heterocíclico, tal como un grupo tetrahidropirano, un grupo tienilo y un grupo morfolinilo, y los ejemplos más preferidos incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; y un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi. Además, también puede usarse preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que no tienen ningún sustituyente.

25 El grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo etilo o un grupo propilo, adicional y preferentemente un grupo propilo.

30 Los ejemplos preferidos del grupo cicloalquilo C₃₋₈ incluyen aquellos que no tienen ningún sustituyente. Por ejemplo, se prefieren un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo y un grupo ciclopentilo, y se prefiere más un grupo ciclopropilo.

35 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo arilo que puede estar sustituido incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo ciano; un grupo alquilo C₁₋₃, tal como un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo; y un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi y un grupo etoxi. Además, también puede usarse preferentemente un grupo arilo que no tiene ningún sustituyente. El grupo arilo mencionado anteriormente es preferentemente un grupo fenilo.

40 Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico que puede estar sustituido incluyen un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi y un grupo etoxi. Además, también puede usarse preferentemente un grupo heterocíclico que no tiene ningún sustituyente. El grupo heterocíclico mencionado anteriormente es preferentemente un grupo piridilo o un grupo quinolilo.

45 R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo arilo que puede estar sustituido, más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno.

50 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₈, grupo arilo, grupo alcoxi C₁₋₆ o grupo heterocíclico como R¹⁰ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

55 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo arilo que puede estar sustituido incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor y un átomo de cloro, y el grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo.

60 R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, preferentemente un átomo de hidrógeno.

65 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alquino C₂₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ como R¹¹ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo

de sustituyentes A, un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

5 R¹² es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquenilo C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquinilo C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, adicional y preferentemente un grupo arilo que puede estar sustituido.

15 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₈, grupo arilo, un grupo heterocíclico o grupo carbamoilo como R¹² puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo acilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alcocarbonilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

30 El sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, grupo arilo que puede estar sustituido, grupo heterocíclico que puede estar sustituido o grupo carbamoilo que puede estar sustituido como R¹² es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-2, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-2, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-2, un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-2, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-2, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-2.

45 El grupo de sustituyentes A-2 consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo heterocíclico.

El grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido como R¹² es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido, adicional y preferentemente un grupo metilo sustituido o un grupo etilo sustituido.

50 El sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ sustituido es preferentemente un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico, tal como un grupo piridilo, un grupo pirrolidinilo y un grupo morfolinilo; o un grupo di(alquil C₁₋₆)amino, tal como un grupo dimetilamino. En particular, se prefiere un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo heterocíclico, tal como un grupo piridilo, un grupo pirrolidinilo y un grupo morfolinilo.

55 El grupo arilo que puede estar sustituido como R¹² es preferentemente un grupo arilo sustituido, más preferentemente un grupo fenilo sustituido.

60 El sustituyente del grupo fenilo sustituido es preferentemente un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo amino protegido con un grupo acilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₈; un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico; un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; o un grupo heterocíclico, más preferentemente un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico; o un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, adicional y preferentemente un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆, particular y preferentemente un grupo ciano.

El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

5 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

Los ejemplos preferidos del grupo cicloalquilo C₃₋₈ incluyen un grupo ciclopropilo.

10 El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico incluyen un grupo pirazolilo y un grupo triazolilo.

15 Cuando el grupo arilo es un grupo fenilo, se prefiere que el grupo fenilo no tenga ningún sustituyente en la posición o, pero que tenga un sustituyente en la posición m y/o p, se prefiere más que el grupo fenilo no tenga ningún sustituyente en la posición o, pero que tenga un sustituyente en la posición m o p, y todavía se prefiere más que el grupo fenilo tenga un sustituyente únicamente en la posición p.

20 Los sustituyentes preferidos en la posición m o la posición p son como se han descrito anteriormente.

25 El grupo heterocíclico que puede estar sustituido como R¹² es preferentemente un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo pirazolilo que puede estar sustituido, un grupo tienilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolilo que puede estar sustituido, un grupo isotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo indazolilo que puede estar sustituido, un grupo pirazolopiridinilo que puede estar sustituido, un grupo quinolilo que puede estar sustituido, un grupo isoquinolilo que puede estar sustituido, un grupo cinnolinilo que puede estar sustituido, un grupo ftalazinilo que puede estar sustituido, un grupo quinoxalinilo que puede estar sustituido, un grupo benzofuranilo que puede estar sustituido, o un grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo indazolilo que puede estar sustituido, o un grupo pirazolopiridinilo que puede estar sustituido, adicional y preferentemente un grupo piridilo que puede estar sustituido.

35 El sustituyente del grupo piridilo que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilamino C₁₋₆ o un grupo heterocíclico, más preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆.

El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

40 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

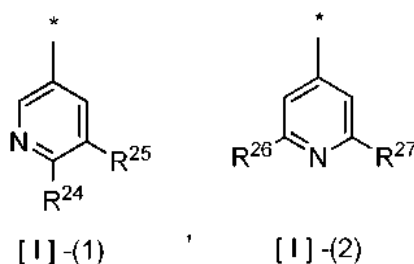
El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

45 El grupo alquilamino C₁₋₆ es preferentemente un grupo metilamino, un grupo etilamino o un grupo propilamino, más preferentemente un grupo metilamino o un grupo etilamino, adicional y preferentemente un grupo metilamino.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico incluyen un grupo morfolinilo.

50 Cuando R¹² es un grupo piridilo que puede estar sustituido, este es preferentemente un grupo piridilo representado por la siguiente fórmula [I]-(1) o [I]-(2):

[Fórmula 8]



55 (en la fórmulas, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilamino C₁₋₆ o un grupo heterocíclico, y *

representa la posición de unión), más preferentemente un grupo piridilo representado por la fórmula [I]-(2).

Los ejemplos preferidos de R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} son iguales a los mencionados anteriormente como un sustituyente del grupo piridilo que puede estar sustituido. Se prefiere más que uno de R^{24} y R^{25} , o uno de R^{26} y R^{27} represente un átomo de hidrógeno.

El sustituyente del grupo piridilo que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno; un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} ; un grupo alcoxi C_{1-6} ; o un grupo di(alquil C_{1-6})amino, más preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} ; o un grupo alcoxi C_{1-6} .

El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

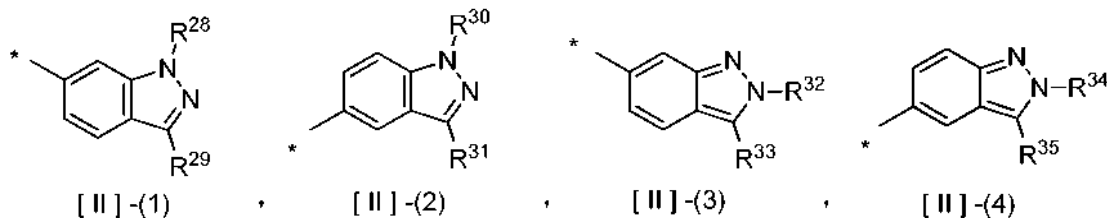
El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} , más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

Los ejemplos preferidos del grupo di(alquil C_{1-6})amino incluyen un grupo di(alquil C_{1-3})amino, tal como un grupo dimetilamino.

Cuando R^{12} es un grupo indazolilo que puede estar sustituido, este es preferentemente un grupo indazolilo representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas [II]-(1) a [II]-(4):

[Fórmula 9]



(en la fórmula, R^{28} , R^{30} , R^{32} y R^{34} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno; o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} , R^{29} , R^{31} , R^{33} y R^{35} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-6} ; un grupo alcoxi C_{1-6} ; o un grupo di(alquil C_{1-6})amino, y * representa la posición de unión), más preferentemente un grupo indazolilo representado por la fórmula [II]-(1) o [II]-(2), adicional y preferentemente un grupo indazolilo representado por la fórmula [II]-(1).

El grupo alcoxi C_{1-6} mencionado anteriormente es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} , más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

Los ejemplos preferidos del grupo di(alquil C_{1-6})amino incluyen un grupo di(alquil C_{1-3})amino, tal como un grupo dimetilamino.

R^{28} , R^{30} , R^{32} y R^{34} representan preferentemente un átomo de hidrógeno; o un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_{1-3} , más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxietilo, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, particular y preferentemente un átomo de hidrógeno.

R^{29} , R^{31} , R^{33} y R^{35} representan preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} , más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, particular y preferentemente un átomo de hidrógeno.

El sustituyente del grupo indazolilo que puede estar sustituido es preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} que puede

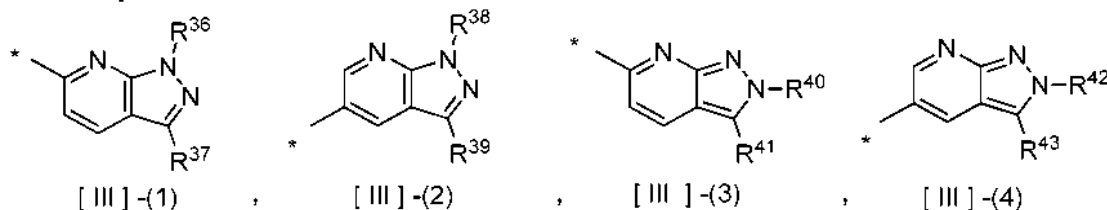
estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆; o un grupo alcoxi C₁₋₆.

El grupo alcoxi C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

5 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

10 Cuando R¹² es un grupo pirazolopiridinilo que puede estar sustituido, R¹² es preferentemente un grupo pirazolopiridinilo representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas [III]-(1) a [III]-(4):

[Fórmula 10]



15 (en la fórmula, R³⁶, R³⁸, R⁴⁰ y R⁴² son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆, R³⁷, R³⁹, R⁴¹ y R⁴³ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆; o un grupo alcoxi C₁₋₆, y * representa la posición de unión), más preferentemente un grupo pirazolopiridinilo representado por la fórmula [III]-(1) o [III]-(2), adicional y preferentemente un grupo pirazolopiridinilo representado por la fórmula [III]-(2).

20 El grupo alcoxi C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

25 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

30 R³⁶, R³⁸, R⁴⁰ y R⁴² son preferentemente un átomo de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxietilo o un grupo metoxi, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, particular y preferentemente un átomo de hidrógeno.

35 R³⁷, R³⁹, R⁴¹ y R⁴³ son preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo pirazolilo que puede estar sustituido como R¹² incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, tal como un grupo metilo.

40 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo tienilo que puede estar sustituido como R¹² incluyen un grupo ciano y un grupo heterocíclico, tal como grupo carbamoilo.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo oxazolilo que puede estar sustituido como R¹² incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, tal como un grupo butilo.

45 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo tiazolilo que puede estar sustituido como R¹² incluyen un grupo ciano.

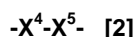
Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo isotiazolilo que puede estar sustituido como R¹² incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, tal como un grupo metilo.

50 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido como R¹² incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, tal como un grupo metilo.

55 Como el grupo isoquinolilo que puede estar sustituido, un grupo cinnolinilo que puede estar sustituido, un grupo ftalazinilo que puede estar sustituido, un grupo quinoxalinilo que puede estar sustituido y un grupo benzofuranilo que puede estar sustituido como R¹², también se prefieren aquellos que no tienen ningún sustituyente.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo carbamoilo que puede estar sustituido como R¹² incluyen un grupo heterocíclico, tal como un grupo piridilo.

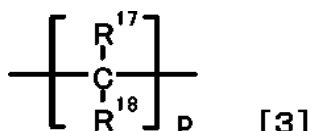
X¹ es un grupo representado por la fórmula general [2]:
[Fórmula 11]



5 (en la fórmula, X⁴ y X⁵ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

10 X⁴ es un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico divalente que puede estar sustituido, un grupo representado por la fórmula general [3]:

[Fórmula 12]



15 (en la fórmula, R¹⁷, R¹⁸ y p tienen los mismos significados que los definidos anteriormente) o un enlace atómico.

20 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo hidrocarburo alicíclico divalente, grupo hidrocarburo aromático divalente o grupo heterocíclico divalente como X⁴ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

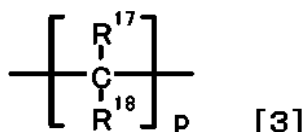
25 Cuando X⁴ es un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, los ejemplos preferidos del grupo hidrocarburo alicíclico divalente incluyen un grupo ciclohexileno, y también se prefiere un grupo hidrocarburo alicíclico no sustituido.

30 Cuando X⁴ es un grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido, los ejemplos preferidos del grupo hidrocarburo aromático divalente incluyen un grupo fenileno, y también se prefiere un grupo hidrocarburo aromático no sustituido.

35 Cuando X⁴ es un grupo heterocíclico divalente, los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico divalente incluyen un grupo pirindindilo, y también se prefiere un grupo heterocíclico no sustituido.

40 Cuando X⁴ es un grupo representado por la fórmula general [3]:

[Fórmula 13]



40 (en la fórmula, R¹⁷, R¹⁸ y p tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), p de R¹⁷ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o un R¹⁷ entre p de R¹⁷ puede unirse con R⁴ para formar un grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo (alquilen C₁₋₃)-O que puede estar sustituido, un grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹⁹) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), un grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) que puede estar sustituido o un grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹⁹)-(alquileo C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), p de R¹⁸ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R¹⁷ y R¹⁸ unidos al mismo átomo de carbono, pueden unirse entre sí para formar un grupo alquileo C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo O-(alquileo C₁₋₆) que puede estar sustituido, un grupo N(R²⁰)-(alquileo C₁₋₆) que puede estar sustituido (en la fórmula, R²⁰ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), un grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) que puede estar sustituido, o un grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R²⁰)-(alquileo C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R²⁰ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), y p tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

55 p de R¹⁷ son iguales o diferentes, y representan preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o se une con R⁴ para representar un grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹⁹)-(alquileo C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

El grupo alquilo C₁₋₆ del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido mencionado anteriormente es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo, adicional y preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, particular y preferentemente un grupo metilo.

5 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆ como R¹⁷ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido. Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi; y un grupo arilo, tal como un grupo fenilo.

15 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquileo C₁₋₆, un grupo (alquilen C₁₋₃)-O, un grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹⁹) (en la fórmula, R¹⁹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), un grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) o un grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹⁹)-(alquileo C₁₋₃) (en la fórmula, R¹⁹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) formado por R⁴ y R¹⁷ que se unen entre sí, puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

20 El grupo alquileo C₁₋₆ del grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido formado por R¹⁷ junto con R⁴ es preferentemente un alquileo C₁₋₃, más preferentemente un grupo etileno.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁₋₃, tal como un grupo metilo; y un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi.

25 El alquileo C₁₋₃ del grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹⁹)-(alquileo C₁₋₃) que puede estar sustituido (en la fórmula, R¹⁹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) formado por R¹⁷ junto con R⁴ es preferentemente un grupo alquileo C₁₋₃, más preferentemente un grupo etileno o un grupo trimetileno. Además, también se prefiere un grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R¹⁹)-(alquileo C₁₋₃) no sustituido (en la fórmula, R¹⁹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

30 p de R¹⁸ son iguales o diferentes, y representan preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, o R¹⁷ y R¹⁸ que se unen al mismo átomo de carbono, pueden unirse entre sí para representar un grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) que puede estar sustituido.

35 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquileo C₂₋₆, grupo O-(alquileo C₁₋₆), grupo N(R²⁰)-(alquileo C₁₋₆) (en la fórmula, R²⁰ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) o grupo (alquilen C₁₋₃)-N(R²⁰)-(alquileo C₁₋₃) (en la fórmula, R²⁰ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) formado por R¹⁷ y R¹⁸ que se unen entre sí, puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

40 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆ como R¹⁸ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, y un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A.

50 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C₁₋₆ como R¹⁹ o R²⁰ puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

55 El grupo alquileo C₁₋₆ del grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido formado por R¹⁷ junto con R⁴ mencionado anteriormente es preferentemente un alquileo C₁₋₃, más preferentemente un grupo etileno.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁₋₃, tal como un grupo metilo; y un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi.

60 El grupo alquileo C₁₋₃ del grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) que puede estar sustituido formado por R¹⁷ y R¹⁸ que se unen al mismo átomo de carbono y que se unen entre sí es preferentemente un grupo etileno. Además, también se prefiere un grupo (alquilen C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃) no sustituido.

65 X⁵ representa un átomo de oxígeno, N(R²¹) (en la fórmula, R²¹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), C(=O), C(=O)-N(R²¹) (en la fórmula, R²¹ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente)

o un enlace atómico.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C_{1-6} , grupo alqueno C_{2-6} o grupo alquino C_{2-6} como R^{21} puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

R^{21} de $N(R^{21})$ es preferentemente un átomo de hidrógeno, o R^{21} se une preferentemente con R^4 para formar un grupo alqueno C_{1-6} que puede estar sustituido.

El grupo alqueno C_{1-6} mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alqueno C_{1-3} , más preferentemente un grupo etileno o un grupo trimetileno.

R^{21} de $C(=O)-N(R^{21})$ es preferentemente un átomo de hidrógeno.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alqueno C_{1-6} formado por R^4 y R^{21} que se unen entre sí, puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

p es un número entero de 1 a 6, preferentemente un número entero de 1 a 4, más preferentemente un número entero de 1 a 3, adicional y preferentemente 1 o 2, particular y preferentemente 1.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C_{1-6} , grupo alqueno C_{2-6} o grupo alquino C_{2-6} como R^{22} puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido y un grupo hidroxilo que puede estar protegido.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquilo C_{1-6} , grupo cicloalquilo C_{3-8} , grupo arilo, grupo alcoxi C_{1-6} o grupo heterocíclico como R^{23} puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

X^2 es un grupo alqueno C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico divalente que puede estar sustituido.

Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alqueno C_{1-6} , grupo hidrocarburo alicíclico divalente, grupo hidrocarburo aromático divalente o grupo heterocíclico divalente como X^2 puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A, un grupo alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A y un grupo oxo.

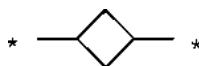
Cuando X^2 es a C_{1-6} grupo alqueno que puede estar sustituido, el grupo alqueno C_{1-6} del grupo alqueno C_{1-6} que puede estar sustituido es preferentemente un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo trimetileno, más preferentemente un grupo trimetileno.

El sustituyente del grupo alqueno C_{1-6} del grupo alqueno C_{1-6} que puede estar sustituido es preferentemente un grupo oxo o un grupo alquilo C_{1-6} , más preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} , adicional y preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, particular y preferentemente un grupo metilo. Además, como el grupo alqueno C_{1-6} que puede estar sustituido, se prefiere un grupo alqueno C_{1-6} no sustituido.

Cuando X^2 es un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, el grupo hidrocarburo alicíclico divalente del grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido es preferentemente un grupo ciclobutileno, un grupo ciclopentileno o un grupo ciclohexileno, más preferentemente un grupo ciclobutileno o un grupo ciclohexileno, adicional y preferentemente un grupo ciclobutileno.

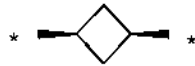
El grupo ciclobutileno mencionado anteriormente es preferentemente

[Fórmula 14]



(en la fórmula, * representa la posición de unión), más preferentemente

[Fórmula 15]



(en la fórmula, * representa la posición de unión).

5

El grupo ciclopentileno es preferentemente

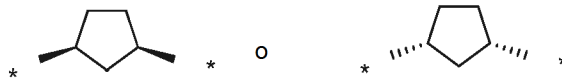
[Fórmula 16]



10

(en la fórmula, * representa la posición de unión), más preferentemente

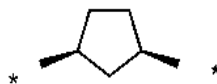
[Fórmula 17]



15

(en la fórmula, * representa la posición de unión), más preferentemente

[Fórmula 18]

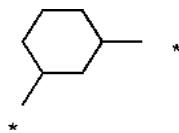


20

(en la fórmula, * representa la posición de unión).

25 El grupo ciclohexileno es preferentemente

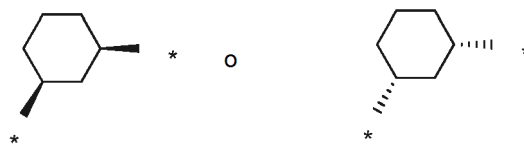
[Fórmula 19]



30

(en la fórmula, * representa la posición de unión), más preferentemente

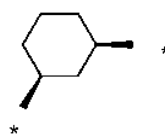
[Fórmula 20]



35

(en la fórmula, * representa la posición de unión), todavía más preferentemente

[Fórmula 21]



40

(en la fórmula, * representa la posición de unión).

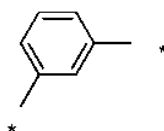
Además, como el grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, se prefiere un grupo hidrocarburo alicíclico divalente no sustituido.

5 Cuando X^2 es un grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido, el grupo hidrocarburo aromático del grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido es preferentemente un grupo fenileno.

El grupo fenileno mencionado anteriormente es preferentemente

10

[Fórmula 22]



(en la fórmula, * representa la posición de unión).

15 Cuando X^2 es un grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido, el sustituyente del grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno; un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; o un grupo alcoxi C_{1-6} .

20 El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} , más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

25 El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

Además, como el grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido, se prefiere un grupo hidrocarburo aromático divalente no sustituido.

30

35 Cuando X^2 es un grupo heterocíclico divalente que puede estar sustituido, el grupo heterocíclico del grupo heterocíclico divalente que puede estar sustituido es preferentemente un grupo pirrolidindiilo, un grupo piperidindiilo, un grupo tetrahidropiridindiilo, un grupo piridindiilo, un grupo isoxazoldiilo, un grupo oxadiazoldiilo, un grupo benzoimidazoldiilo o un grupo benzooxazoldiilo, más preferentemente un grupo pirrolidindiilo, un grupo piperidindiilo, un grupo tetrahidropiridindiilo, un grupo piridindiilo, un grupo isoxazoldiilo o un grupo oxadiazoldiilo, adicional y preferentemente un grupo piperidindiilo, un grupo tetrahidropiridindiilo o un grupo piridindiilo, particular y preferentemente un grupo piridindiilo.

40 Además, como el grupo heterocíclico divalente que puede estar sustituido, se prefiere un grupo heterocíclico divalente no sustituido.

45 X^3 es un grupo alquileo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo alqueniilo C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo alquinilo C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo O-(alquileo C_{1-6}) que puede estar sustituido, un grupo S(O)_q-(alquileo C_{1-6}) que puede estar sustituido (en la fórmula, q representa 0, 1 o 2), un grupo N(R²²)-(alquileo C_{1-6}) que puede estar sustituido (en la fórmula, R²² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), N(R²²)-C(=O) (en la fórmula, R²² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) o un enlace atómico.

50 Independientemente de los tipos de los otros sustituyentes, el grupo alquileo C_{1-6} , un grupo alqueniilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , grupo O-(alquileo C_{1-6}), un grupo S(O)_q-(alquileo C_{1-6}) o un grupo N(R²²)-(alquileo C_{1-6}) (en la fórmula, R²² y q tienen los mismos significados que los definidos anteriormente) como X^3 puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo oxo.

55 Se prefieren los compuestos en los que X^3 es un grupo alquinilo C_{2-6} que puede estar sustituido o N(R²²)-C(=O) (en la fórmula, R²² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), y se prefieren más los compuestos en los que X^3 es un grupo etinilo.

60 X^3 es preferentemente un grupo alquileo C_{1-6} , un grupo alqueniilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo S(O)_q-(alquileo C_{1-6}) (en la fórmula, q tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), N(R²²)-C(=O) (en la fórmula, R²² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) o un enlace atómico, más preferentemente un grupo alquinilo C_{2-6} o N(R²²)-C(=O) (en la fórmula, R²² tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), adicional y preferentemente un grupo alquinilo C_{2-6} .

Como para X^3 , el grupo alquileo C_{1-6} es preferentemente un grupo etileno, el grupo alquilenilo C_{2-6} es preferentemente un grupo etenileno, el grupo alquiniilo C_{2-6} es preferentemente un grupo etinileno, el grupo alquileo C_{1-6} del grupo O-(alquileo C_{1-6}) es preferentemente un grupo metileno, el grupo alquileo C_{1-6} del grupo $S(O)_q$ -(alquileo C_{1-6}) (en la fórmula, q tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) es preferentemente un grupo metileno, q es preferentemente un número entero de 0, el grupo alquileo C_{1-6} del grupo $N(R^{22})$ -(alquileo C_{1-6}) (en la fórmula, R^{22} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) es preferentemente un grupo metileno, R^{22} del grupo $N(R^{22})$ -(alquileo C_{1-6}) (en la fórmula, R^{22} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) es preferentemente un átomo de hidrógeno, y R^{22} de $N(R^{22})-C(=O)$ (en la fórmula, R^{22} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) es preferentemente un átomo de hidrógeno.

Z^1 es átomo de nitrógeno o $C(R^{23})$ (en la fórmula, R^{23} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), preferentemente un átomo de nitrógeno.

m es un número entero de 0 a 6, preferentemente un número entero de 0 a 3, más preferentemente un número entero de 0 a 2, adicional y preferentemente un número entero de 0 o 1, particular y preferentemente un número entero de 0.

n es un número entero de 0 a 6, preferentemente un número entero de 0 a 3, más preferentemente un número entero de 0 a 2, adicional y preferentemente un número entero de 0 o 1, particular y preferentemente un número entero de 0.

Como el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general [1], los compuestos preferidos incluyen los siguientes compuestos.

Se prefieren los compuestos en los que R^1 es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren los compuestos en los que R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, se prefieren más los compuestos en los que R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, y se prefieren adicionalmente los compuestos en los que R^2 es un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo di(alquilo C_{1-6})amino.

Se prefieren los compuestos en los que R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, y se prefieren más los compuestos en los que R^3 es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren los compuestos en los que R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, y se prefieren más los compuestos en los que R^4 es un grupo C_{1-6} .

Se prefieren los compuestos en los que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , y se prefieren más los compuestos en los que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son átomos de hidrógeno.

Se prefieren los compuestos en los que R^9 es $N(R^{15})(R^{16})$ (en la fórmula, R^{15} y R^{16} tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

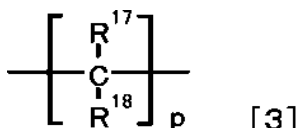
Se prefieren los compuestos en los que R^{10} es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren los compuestos en los que R^{11} es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren los compuestos en los que R^{12} es un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, se prefieren los compuestos en los que R^{12} es un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolilo que puede estar sustituido, un grupo pirazolilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolilo que puede estar sustituido, un grupo isoquinolilo que puede estar sustituido o un grupo cinnolilo que puede estar sustituido.

Se prefieren los compuestos en los que X^1 es $-X^4-X^5$ -(en la fórmula, X^4 y X^5 tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), y se prefieren más los compuestos en los que X^1 es $-X^4-X^5$ -(en la fórmula, X^4 representa un grupo representado por la fórmula general [3]:

[Fórmula 23]



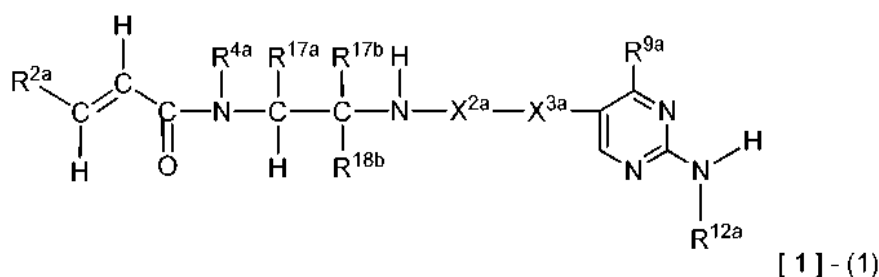
(en la fórmula, R^{17} , R^{18} y p tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), y X^5 representa $C(=O)-NH$).

5 Se prefieren los compuestos en los que X^2 es un grupo alqueno C_{1-6} que puede estar sustituido o un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, y se prefieren más los compuestos en los que X^2 es un grupo alqueno C_{1-6} que puede estar sustituido o un grupo hidrocarburo alicíclico divalente de anillo de 4, 5 o 6 miembros que puede estar sustituido.

10 Se prefieren los compuestos en los que Z^1 es un átomo de nitrógeno.

Los compuestos de la presente invención se representan mediante la siguiente fórmula general [1]-(1):

[Fórmula 24]



15 (en la fórmula, R^{2a} , R^{4a} , R^{17a} , R^{17b} , R^{18b} , R^{9a} , R^{12a} , X^{2a} y X^{3a} tienen el mismo significado que se especifica en la reivindicación 1).

20 R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido.

El grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo que puede estar sustituido, adicional y preferentemente un grupo metilo que puede estar sustituido.

25 El sustituyente en el grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido como R^{2a} es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3, un grupo di(alquil C_{1-6})amino que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3 o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3.

El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferentemente un átomo de bromo.

35 El grupo alquilamino C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilamino C_{1-3} , más preferentemente un grupo alquilamino C_{1-2} , adicional y preferentemente un grupo metilamino.

El grupo di(alquil C_{1-6})amino es preferentemente un grupo di(alquil C_{1-3})amino, más preferentemente un grupo di(alquil C_{1-2})amino, adicional y preferentemente un grupo dimetilamino.

40 El grupo heterocíclico es preferentemente un grupo azetidino, un grupo piperazino o un grupo morfolino.

El grupo de sustituyentes A-3 consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede estar protegido y un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo.

45 El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferentemente un átomo de flúor.

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} , más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

50 El sustituyente del grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido como R^{2a} es más preferentemente un grupo alquilamino C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-1 o un grupo di(alquil C_{1-6})amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-1, todavía más preferentemente un grupo alquilamino C_{1-6} o un grupo di(alquil C_{1-6})amino, adicional y preferentemente un grupo di(alquil C_{1-6})amino.

Como el grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo di(alquilo C₁₋₆)amino mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con un grupo di(alquilo C₁₋₃)amino, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo sustituido con un grupo di(alquilo C₁₋₃)amino, adicional y preferentemente un grupo di(alquilo C₁₋₃)aminometilo.

5 El grupo di(alquilo C₁₋₃)aminometilo es preferentemente un grupo dietilaminometilo o un grupo dimetilaminometilo, más preferentemente un grupo dimetilaminometilo.

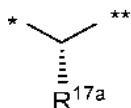
10 R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆.

El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

15 R^{17a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, con la condición de que R^{17a} puede formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno divalente que puede estar sustituido junto con R^{4a}, el átomo de nitrógeno al que se une R^{4a} y el átomo de carbono al que se une R^{17a}, y R^{17a} es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆.

20 Además, cuando R^{17a} es un grupo alquilo C₁₋₆, este es preferentemente

[Fórmula 25]



25 (en la fórmula, * es la posición de unión en el lado del átomo de nitrógeno, y ** es la posición de unión en el lado del átomo de carbono).

30 El grupo alquilo C₁₋₆ del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido mencionado anteriormente es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo, más preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo, adicional y preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, particular y preferentemente un grupo metilo.

35 El sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁₋₆, tal como un grupo metoxi; o un grupo arilo, tal como un grupo fenilo.

40 El grupo heterocíclico que contiene nitrógeno divalente del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno divalente que puede estar sustituido formado por R^{17a}, R^{4a}, el átomo de nitrógeno al que se une R^{4a} y el átomo de carbono al que se une R^{17a}, que se unen juntos, es preferentemente un grupo azetidindiilo, un grupo pirrolidindiilo, un grupo piperidindiilo, un grupo homopiperidindiilo, un grupo piperazinadiilo o un grupo homopiperazinadiilo, más preferentemente un grupo azetidindiilo o un grupo pirrolidindiilo.

45 El sustituyente del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno divalente que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁₋₃, tal como un grupo metilo; o un grupo alcoxi C₁₋₆, tal como un grupo metoxi. Además, también se prefiere un grupo heterocíclico no sustituido que contiene nitrógeno divalente.

50 R^{17b} y R^{18b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, con la condición de que, R^{17b} y R^{18b} pueden formar C(=O) junto con el átomo de carbono al que están enlazados, o y R^{18b} puede formar un grupo heterocíclico divalente que puede estar sustituido junto con el átomo de carbono al que están enlazados, preferentemente R^{17b} y R^{18b} representan un grupo alquilo C₁₋₆, o R^{17b} y R^{18b} forman C(=O) junto con el átomo de carbono al que están enlazados, más preferentemente R^{17b} y R^{18b} forman C(=O) junto con el átomo de carbono al que están enlazados.

55 El grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

60 El grupo heterocíclico es preferentemente un grupo tetrahidropiranodiilo. Además, como el grupo heterocíclico que puede estar sustituido, también se prefiere un grupo heterocíclico no sustituido.

El sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; o un grupo alcoxi C₁₋₆, tal como un grupo metoxi.

R^{9a} es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), más preferentemente un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido o N(R¹⁵)(R¹⁶), adicional y preferentemente N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

Los ejemplos preferidos del grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido mencionado anteriormente incluyen aquellos que no tienen ningún sustituyente, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi, etc., preferentemente un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi y un grupo ciclopropoxi.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico que puede estar sustituido incluyen un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo pirazolilo, un grupo piperazino, un grupo triazolilo, un grupo morfolino, etc. Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo heterocíclico incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₃, tal como un grupo metilo.

R¹⁵ de N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente) es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno.

El grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, y los ejemplos preferidos del grupo cicloalquilo C₃₋₈ incluyen ciclopropilo.

R¹⁶ de N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente) es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido o un grupo arilo que puede estar sustituido, adicional y preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, particular y preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; un grupo ciano; un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi; un grupo di(alquil C₁₋₃)amino, tal como dimetilamino; un grupo arilo, tal como un grupo fenilo; y un grupo heterocíclico, tal como un grupo tetrahidropirano, un grupo tienilo y un grupo morfolino, y este es preferentemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor; o un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi. Además, también puede usarse preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que no tienen ningún sustituyente.

El grupo alquilo C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo etilo o un grupo propilo, adicional y preferentemente un grupo propilo.

Los ejemplos preferidos del grupo cicloalquilo C₃₋₈ incluyen aquellos que no tienen ningún sustituyente. Por ejemplo, se prefiere dicho grupo cicloalquilo C₃₋₅ como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo y grupo ciclopentilo, y se prefiere más un grupo ciclopropilo.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo heterocíclico que puede estar sustituido incluyen un grupo alcoxi C₁₋₃, tal como un grupo metoxi y un grupo etoxi. Además, también puede usarse preferentemente un grupo heterocíclico que no tiene ningún sustituyente. El grupo heterocíclico es preferentemente un grupo piridilo o un grupo quinolilo.

R^{12a} es un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, preferentemente un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo arilo que puede estar sustituido.

El sustituyente en el grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido como R^{12a} es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino que puede estar protegido, un grupo hidroxilo que puede estar protegido, un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-4, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-4, un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-4, un grupo alquilamino C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-4, un grupo di(alquil C₁₋₆)amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-4, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-4.

El grupo de sustituyentes A-4 consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo heterocíclico.

5 El grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido como R^{12a} es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido, adicional y preferentemente un grupo metilo sustituido o un grupo etilo.

10 El sustituyente del grupo alquilo C₁₋₆ sustituido es preferentemente un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico, tal como un grupo piridilo, un grupo pirrolidinilo y un grupo morfolinilo; o un grupo di(alquil C₁₋₆)amino, tal como un grupo dimetilamino. En particular, se prefiere un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo heterocíclico, tal como un grupo piridilo, un grupo pirrolidinilo y un grupo morfolinilo.

15 El grupo arilo que puede estar sustituido as R^{12a} es preferentemente un grupo arilo sustituido, más preferentemente un grupo fenilo sustituido.

20 El sustituyente del grupo fenilo sustituido es preferentemente un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo amino protegido con un grupo acilo; un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₈; un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico; un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; o un grupo heterocíclico, más preferentemente un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico; o un grupo alcoxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, adicional y preferentemente un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆, particular y preferentemente un grupo ciano.

25 El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

30 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

Los ejemplos preferidos del grupo cicloalquilo C₃₋₈ incluyen un grupo ciclopropilo.

35 El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico incluyen un grupo pirazolilo y un grupo triazolilo.

40 Cuando el grupo arilo es un grupo fenilo, se prefiere que el grupo fenilo no tenga ningún sustituyente en la posición o, pero que tenga un sustituyente en la posición m y/o p, se prefiere más que el grupo fenilo no tenga ningún sustituyente en la posición o, pero que tenga un sustituyente en la posición m o p, y todavía se prefiere más que el grupo fenilo tenga un sustituyente únicamente en la posición p.

45 Los sustituyentes preferidos en la posición m o la posición p son como se han descrito anteriormente.

50 El grupo heterocíclico que puede estar sustituido como R^{12a} es preferentemente un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo pirazolilo que puede estar sustituido, un grupo tienilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolilo que puede estar sustituido, un grupo tiazolilo que puede estar sustituido, un grupo isotiazolilo que puede estar sustituido, un grupo indazolilo que puede estar sustituido, un grupo pirazolopiridinilo que puede estar sustituido, un grupo quinolilo que puede estar sustituido, un grupo isoquinolilo que puede estar sustituido, un grupo cinnolinilo que puede estar sustituido, un grupo ftalazinilo que puede estar sustituido, un grupo quinoxalinilo que puede estar sustituido, un grupo benzofuranilo que puede estar sustituido o un grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo indazolilo que puede estar sustituido o un grupo pirazolopiridinilo que puede estar sustituido, adicional y preferentemente un grupo piridilo que puede estar sustituido.

60 El sustituyente del grupo piridilo que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilamino C₁₋₆ o un grupo heterocíclico, más preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁₋₆.

El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

65 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

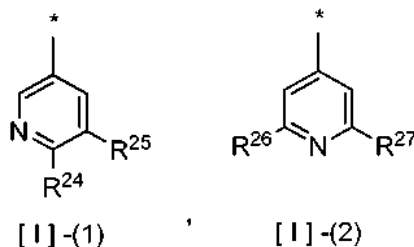
El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

5 El grupo alquilamino C₁₋₆ es preferentemente un grupo metilamino, un grupo etilamino o un grupo propilamino, más preferentemente un grupo metilamino o un grupo etilamino, adicional y preferentemente un grupo metilamino.

Los ejemplos preferidos del grupo heterocíclico incluyen un grupo morfolinilo.

10 Cuando R^{12a} es un grupo piridilo que puede estar sustituido, este es preferentemente un grupo piridilo representado por la siguiente fórmula [I]-(1) o [I]-(2):

[Fórmula 26]



15 (en la fórmulas, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), más preferentemente un grupo piridilo representado por la fórmula [I]-(2).

20 Los ejemplos preferidos de R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ son iguales a los mencionados anteriormente como un sustituyente del grupo piridilo que puede estar sustituido. Se prefiere más que uno de R²⁴ y R²⁵, o uno de R²⁶ y R²⁷ sea un átomo de hidrógeno.

25 El sustituyente del grupo piridilo que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆; un grupo alcoxi C₁₋₆; o un grupo di(alquil C₁₋₆)amino, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆; o un grupo alcoxi C₁₋₆.

El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

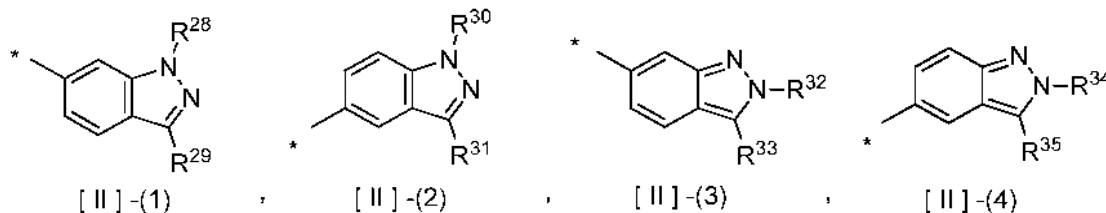
30 El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

35 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

Los ejemplos preferidos del grupo di(alquil C₁₋₆)amino incluyen un grupo di(alquil C₁₋₃)amino, tal como un grupo dimetilamino.

40 Cuando R^{12a} es un grupo indazolilo que puede estar sustituido, este es preferentemente un grupo indazolilo representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas [II]-(1) a [II]-(4):

[Fórmula 27]



45 (en la fórmula, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵ y * tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), más preferentemente un grupo indazolilo representado por la fórmula [II]-(1) o [II]-(2), adicional y preferentemente un grupo indazolilo representado por la fórmula [II]-(1).

50 El grupo alcoxi C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

5 El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

Los ejemplos preferidos del grupo di(alquilo C₁₋₆)amino incluyen un grupo di(alquilo C₁₋₃)amino, tal como un grupo dimetilamino.

10 R²⁸, R³⁰, R³² y R³⁴ representan preferentemente un átomo de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxietilo, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, particular y preferentemente un átomo de hidrógeno.

15 R²⁹, R³¹, R³³ y R³⁵ representan preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, particular y preferentemente un átomo de hidrógeno.

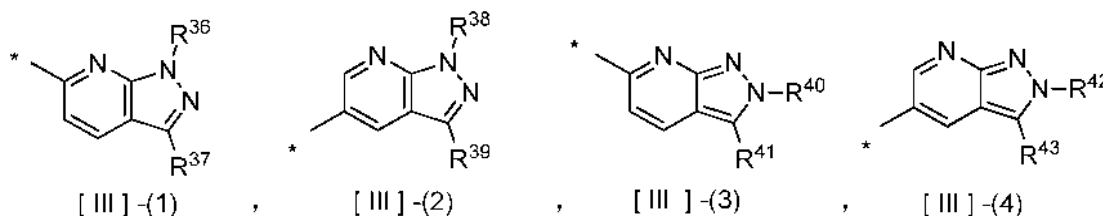
20 El sustituyente del grupo indazolilo que puede estar sustituido es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₆; o un grupo alcoxi C₁₋₆.

El grupo alcoxi C₁₋₆ es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

25 El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

30 Cuando R^{12a} es un grupo pirazolopiridinilo que puede estar sustituido, R^{12a} es preferentemente un grupo pirazolopiridinilo representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas [III]-(1) a [III]-(4):

[Fórmula 28]



35 (en la fórmula, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y * tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), más preferentemente un grupo pirazolopiridinilo representado por la fórmula [III]-(1) o [III]-(2), adicional y preferentemente un grupo pirazolopiridinilo representado por la fórmula [III]-(2).

40 El grupo alcoxi C₁₋₆ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

El grupo alquilo C₁₋₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

45 R³⁶, R³⁸, R⁴⁰ y R⁴² representan preferentemente un átomo de hidrógeno; o un grupo alquilo C₁₋₃ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxietilo o un grupo metoxi, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, particular y preferentemente un átomo de hidrógeno.

50 R³⁷, R³⁹, R⁴¹ y R⁴³ representan preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alcoxi C₁₋₆, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi, adicional y preferentemente un átomo de hidrógeno.

55 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo pirazolilo que puede estar sustituido como R^{12a} incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, tal como un grupo metilo.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo tienilo que puede estar sustituido como R^{12a} incluyen un grupo ciano y un grupo heterocíclico, tal como un grupo carbamoilo.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo oxazolilo que puede estar sustituido como R^{12a} incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, tal como un grupo butilo.

5 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo tiazolilo que puede estar sustituido como R^{12a} incluyen un grupo ciano.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo isotiazolilo que puede estar sustituido como R^{12a} incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, tal como un grupo metilo.

10 Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido como R^{12a} incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, tal como un grupo metilo.

15 Como el grupo isoquinolilo que puede estar sustituido, un grupo cinnolinilo que puede estar sustituido, un grupo ftalazinilo que puede estar sustituido, un grupo quinoxalinilo que puede estar sustituido y un grupo benzofuranilo que puede estar sustituido como R^{12a}, también se prefieren aquellos que no tienen ningún sustituyente.

Los ejemplos preferidos del sustituyente del grupo carbamoilo que puede estar sustituido como R^{12a} incluyen un grupo heterocíclico, tal como un grupo piridilo.

20 X^{2a} es un grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, en el que el grupo hidrocarburo alicíclico divalente se selecciona entre 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclobutileno, 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, biciclo(3,2,1)octileno, biciclo(2,2,0)hexileno y biciclo(5,2,0)nonileno, o un grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido, en el que el grupo hidrocarburo aromático divalente se selecciona entre fenileno, indenileno, naftileno, fluorenileno, fenantrenileno, antrileno y pirenileno; preferentemente un grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, más preferentemente un grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido.

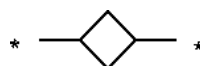
30 Cuando X^{2a} es un grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido, el grupo alquileo C₁₋₆ del grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido es preferentemente un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo trimetileno, más preferentemente un grupo trimetileno.

35 El sustituyente del grupo alquileo C₁₋₆ del grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido es preferentemente un grupo alquilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃, adicional y preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, particular y preferentemente un grupo metilo. Además, como el grupo alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido, se prefiere un grupo alquileo C₁₋₆ no sustituido.

40 Cuando X^{2a} es un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, el grupo hidrocarburo alicíclico divalente del grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido es un grupo ciclobutileno, un grupo ciclopentileno o un grupo ciclohexileno, más preferentemente un grupo ciclobutileno o un grupo ciclohexileno, adicional y preferentemente un grupo ciclobutileno.

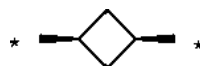
El grupo ciclobutileno mencionado anteriormente es preferentemente

45 [Fórmula 29]



(en la fórmula, * representa la posición de unión), más preferentemente

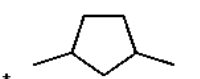
50 [Fórmula 30]



55 (en la fórmula, * representa la posición de unión).

El grupo ciclopentileno es preferentemente

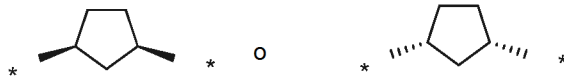
60 [Fórmula 31]



(en la fórmula, * representa la posición de unión), más preferentemente

[Fórmula 32]

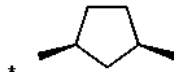
5



(en la fórmula, * representa la posición de unión), más preferentemente

10

[Fórmula 33]

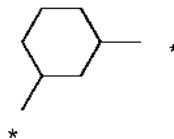


(en la fórmula, * representa la posición de unión).

15 El grupo ciclohexileno es preferentemente

[Fórmula 34]

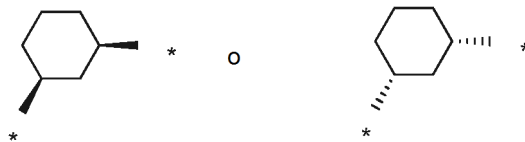
20



(en la fórmula, * representa la posición de unión), más preferentemente

[Fórmula 35]

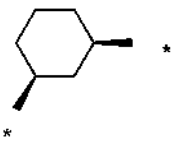
25



(en la fórmula, * representa la posición de unión), todavía más preferentemente

30

[Fórmula 36]



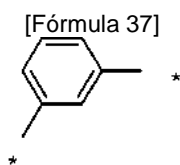
(en la fórmula, * representa la posición de unión).

35 Además, como el grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, se prefiere un grupo hidrocarburo alicíclico divalente no sustituido.

Cuando X^{2a} es un grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido, el grupo hidrocarburo aromático del grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido es preferentemente un grupo fenileno.

40

El grupo fenileno mencionado anteriormente es preferentemente



(en la fórmula, * representa la posición de unión).

5

Cuando X^{2a} es un grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido, el sustituyente del grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido es preferentemente un átomo de halógeno; un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; o un grupo alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido con un átomo de halógeno.

10

El átomo de halógeno mencionado anteriormente es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de flúor.

15

El grupo alquilo C_{1-6} es preferentemente un grupo alquilo C_{1-3} , más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, adicional y preferentemente un grupo metilo.

El grupo alcoxi C_{1-6} es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi o un grupo propoxi, más preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, adicional y preferentemente un grupo metoxi.

20

Además, como el grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido, se prefiere un grupo hidrocarburo aromático divalente no sustituido.

25

X^{3a} es un grupo alquinileno C_{2-6} que puede estar sustituido o $N(R^{22})-C(=O)$ (en la fórmula, R^{22} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), preferentemente un grupo alquinileno C_{2-6} que puede estar sustituido.

El grupo alquinileno C_{2-6} mencionado anteriormente es preferentemente un grupo etinileno, R^{22} de $N(R^{22})-C(=O)$ (en la fórmula, R^{22} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) es preferentemente un átomo de hidrógeno.

30

Además, como el grupo alquinileno C_{2-6} que puede estar sustituido, se prefiere un grupo alquinileno C_{2-6} no sustituido.

Los ejemplos de compuestos preferidos entre los compuestos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos.

35

- (S,E)-N-(3-(2-(4-(Dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida [Compuesto N.º 2-12]
- (S,E)-2-((4-Carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida [Compuesto N.º 3-1]
- 40 - (E)-2-((4-Carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)octamido)ciclohexil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida [Compuesto N.º 3-4]
- (S,E)-2-((4-Carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(diethylamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida [Compuesto N.º 4-8]
- (S,E)-2-((4-Carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanoamido)propil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida [Compuesto N.º 5-1]
- 45 - (S,E)-N-(3-(2-(4-(Dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-2-(isoquinolin-6-ilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida [Compuesto N.º 6-9]
- (S,E)-2-(Cinnolin-6-ilamino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida [Compuesto N.º 6-11]
- 50 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-1]
- (S,E)-N-(1-((5-(2-((3-Cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-3]
- (S,E)-4-((5-(2-(4-(Dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanoamido)-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida [Compuesto N.º 7-4]
- 55 - (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-5]
- (E)-4-(Dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-8]
- 60 - (E)-N-(2-((5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-9]
- (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-

- oxobutan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-17]
- (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-20]
 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-21]
 - 5 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-4-((4-metoxifenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-22]
 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-24]
 - 10 - (S,E)-N-(5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-33]
 - (S,E)-N-(1-((5-(4-(Ciclopropilamino)-2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-42]
 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-4-((3-fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-56]
 - 15 - (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-62]
 - (2S,4R)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-66]
 - 20 - (2S,4S)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-72]
 - (2S,4S)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-73]
 - (2S,4S)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-80]
 - 25 - (2S,4R)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-81]
 - (2S,4S)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-82]
 - 30 - (2S,4R)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-83]
 - (S,E)-1-(4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)azetidín-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-86]
 - (2S,4S)-N-(5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 7-87]
 - 35 - (E)-N-(2-((5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 7-88]
 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 8-1]
 - 40 - (S,E)-4-((5-((3-(2-(4-(Dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)etnil)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida [Compuesto N.º 8-2]
 - (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 9-1]
 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 9-12]
 - 45 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 9-13]
 - (S,E)-N-(1-((5-(4-(Ciclopropilamino)-2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 9-15]
 - 50 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida [Compuesto N.º 9-30]
 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(4-((3-metoxipropil)amino)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 9-31]
 - (S,E)-1-(4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(4-((3-metoxipropil)amino)-2-((metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 9-32]
 - 55 - (2S,4S)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-(4-((3-metoxipropil)amino)-2-((metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 9-34]
 - (S,E)-1-(4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 9-35]
 - 60 - (2S,4S)-1-((E)-4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 9-37]
 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 9-38]
 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-((4-metoxifenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 10-3]
 - 65 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-morfolinopirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-

- oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 10-5]
- (E)-4-(Dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-((3-fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 10-21]
 - (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 10-25]
 - 5 - (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-Cianofenil)amino)-4-((3-fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 10-29]
 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-(1-((5-(4-(etilamino)-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 10-53]
 - 10 - (S,E)-N-(1-((5-(4-(Ciclopropilamino)-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 10-54]
 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida [Compuesto N.º 10-56]
 - (S,E)-N-(5-(2-((1H-Indazol-5-il)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 10-66]
 - 15 - (S,E)-N-(5-(2-((1H-Indazol-5-il)amino)-4-(etilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 10-67]
 - (S,E)-N-(5-(2-((1H-Indazol-5-il)amino)-4-(3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 10-68]
 - 20 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-1]
 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-8]
 - (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-Cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-9]
 - 25 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-13]
 - (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-Cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-14]
 - 30 - (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-Cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-15]
 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-16]
 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-19]
 - 35 - (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-Cianofenil)amino)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 13-20]
 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 14-4]
 - 40 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 14-6]
 - (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-Cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 15-5]
 - (E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((2-((4-Cianofenil)amino)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 15-8]
 - 45 - (E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((4-(Ciclopropilamino)-2-((4-fluorofenil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 15-9]
 - (E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((4-(Ciclopropilamino)-2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 15-10]
 - 50 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 15-13]
 - (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-Cianofenil)amino)-4-((3-fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 15-14]
 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 15-15]
 - 55 - (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-Cianofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 15-16]
 - (E)-4-(Dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 21-32]
 - 60 - (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida [Compuesto N.º 22-1]
 - (S,E)-N-(1-((5-(2-(Benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida [Compuesto N.º 22-6]
 - (S,E)-1-(4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 22-31]
 - 65 - (S,E)-1-(4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-

- (propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 22-43]
- (S,E)-1-(4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 22-44]
- (S,E)-4-(Dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida [Compuesto N.º 22-51]
- (S,E)-1-(4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 22-56]
- (S,E)-1-(4-(Dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida [Compuesto N.º 22-57]

Cuando hay isómero ópticos, isómeros geométricos o tautómeros de los compuestos de la fórmula general [1]-(1) y sales de los mismos, estos entran dentro del ámbito de la presente invención, y anhídridos, solvatos, hidratos y cristales de diversas formas de los mismos también entran dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general [1]-(1) tienen una actividad de inhibición de FLT3 superior, y son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con FLT3. El tratamiento se refiere a tratamiento profiláctico, tratamiento terapéutico, etc.

El tratamiento profiláctico se refiere a un tratamiento para inhibir la aparición, reducir el riesgo de aparición, retrasar la aparición, etc.

El tratamiento terapéutico se refiere a un tratamiento para mejorar una enfermedad o afección diana, o suprimir (mantener o retrasar) el empeoramiento de la enfermedad o afección.

La enfermedad o afección relacionada con FLT3 se refiere a cualquiera de las enfermedades y afecciones que se pueden tratar inhibiendo la FLT3. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia indiferenciada aguda (LIA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LP), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de linfocitos T en adulto, síndrome mielodisplásico (SMD) y trastorno mieloproliferativo (TMP, la LMA y la LPA son los ejemplos preferidos, y la LMA es un ejemplo más preferido.

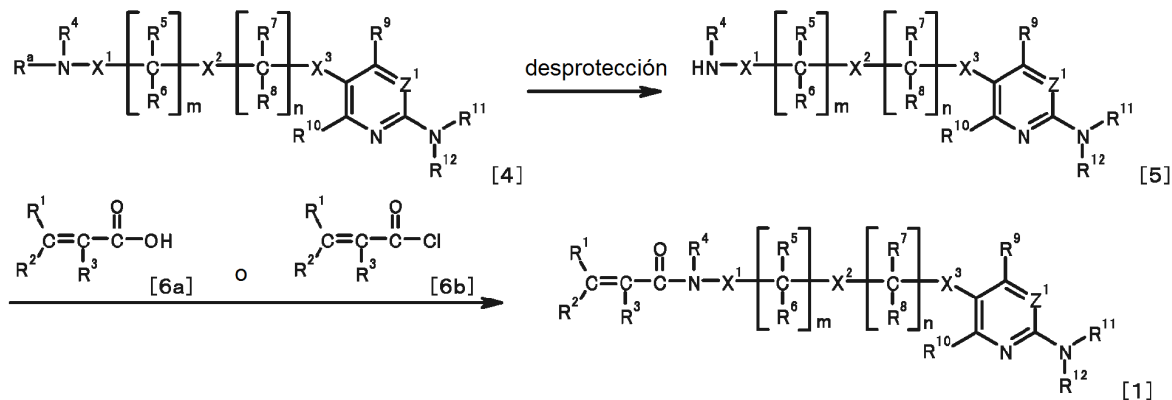
Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general [1]-(1) son también útiles como moléculas de partida, prototipos moleculares o intermediarios para la búsqueda de un compuesto útil para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades relacionadas con FLT3.

A continuación, se explicarán los métodos para preparar los compuestos de la presente divulgación e invención.

Los compuestos de la presente divulgación e invención se preparan mediante una combinación de métodos conocidos *per se* y, por ejemplo, se pueden preparar mediante los métodos de preparación mostrados a continuación.

[Método de preparación 1]

[Fórmula 38]



(En la fórmula, R^a representa un grupo protector de amino o un grupo protector de imino; y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², X¹, X², X³, Z¹, m y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

(1-1) Los compuestos de la fórmula general [5] pueden prepararse realizando la desprotección de un compuesto de la fórmula general [4].

Esta reacción puede realizarse mediante, por ejemplo, el método descrito en T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, pp. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

(1-2) Puesto que los compuestos de la fórmula general [6a], por ejemplo, ácido crotonico, ácido 4-dimetilaminocrotonico, etc. son conocidos.

5 Los compuestos de la fórmula general [1] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [5] con un compuesto de la fórmula general [6a] en presencia de un agente de condensación o un haluro de ácido, y una base.

10 Esta reacción puede realizarse mediante, por ejemplo, el método descrito en *Chemical Reviews*, vol. 97, p. 2243, 1997, *Chemical Synthesis of Natural Product Peptides: Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides*, o *Tetrahedron*, vol. 60, p. 2447, 2004, *Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis*.

15 El disolvente usado para esta reacción no está particularmente limitado, siempre que se seleccione un disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos, y estos disolventes pueden usarse en forma de una mezcla.

Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen amidas, y se prefiere más N,N-dimetilformamida.

Aunque la cantidad del disolvente que debe usarse no está particularmente limitada, esta puede ser una cantidad de 1 a 500 veces (v/w) con respecto al compuesto de fórmula general [5].

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

20 La cantidad de la base que debe usarse puede ser de una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [5].

25 Los ejemplos del agente de condensación usados para esta reacción incluyen, por ejemplo, carbodiimidas, tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; compuestos de carbonilo, tales como carbonildiidimidazol; azidas de ácido, tales como difenilfosforilazida; cianuros de ácido, tales como cianuro de dietilfosforilo; 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina; Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, etc.

30 Los ejemplos del haluro de ácido usado para esta reacción incluyen, por ejemplo, haluros de ácido carboxílico, tales como cloruro de acetilo y cloruro de trifluoroacetilo; haluros de ácido sulfónico, tales como cloruro de metanosulfonilo y cloruro de para-toluenosulfonilo; ésteres de ácido clorofórmico, tales como cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo, etc.

La cantidad del compuesto de fórmula general [6a] que debe usarse no está particularmente limitada, y puede ser una cantidad de 1 a 10 veces (v/w) con respecto al compuesto de fórmula general [5].

Esta reacción puede realizarse de -30 a 150 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, durante 30 minutos a 48 horas.

35 (1-3) Puesto que los compuestos de fórmula general [6b], por ejemplo, cloruro de ácido acrílico y demás son conocidos.

Los compuestos de fórmula general [1] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [5] con un compuesto de la fórmula general [6b] en presencia de una base.

40 Los compuestos de fórmula general [6b] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [6a] con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similar.

45 El disolvente usado para esta reacción no está particularmente limitado, siempre que se seleccione un disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, hidrocarburos aromáticos y acetonitrilo, y también puede usarse una mezcla de estos disolventes.

Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen amidas, y se prefiere N,N-dimetilformamida.

50 Aunque la cantidad del disolvente que debe usarse no está particularmente limitada, esta puede ser una cantidad de 1 a 500 veces (v/w) con respecto al compuesto de fórmula general [5].

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

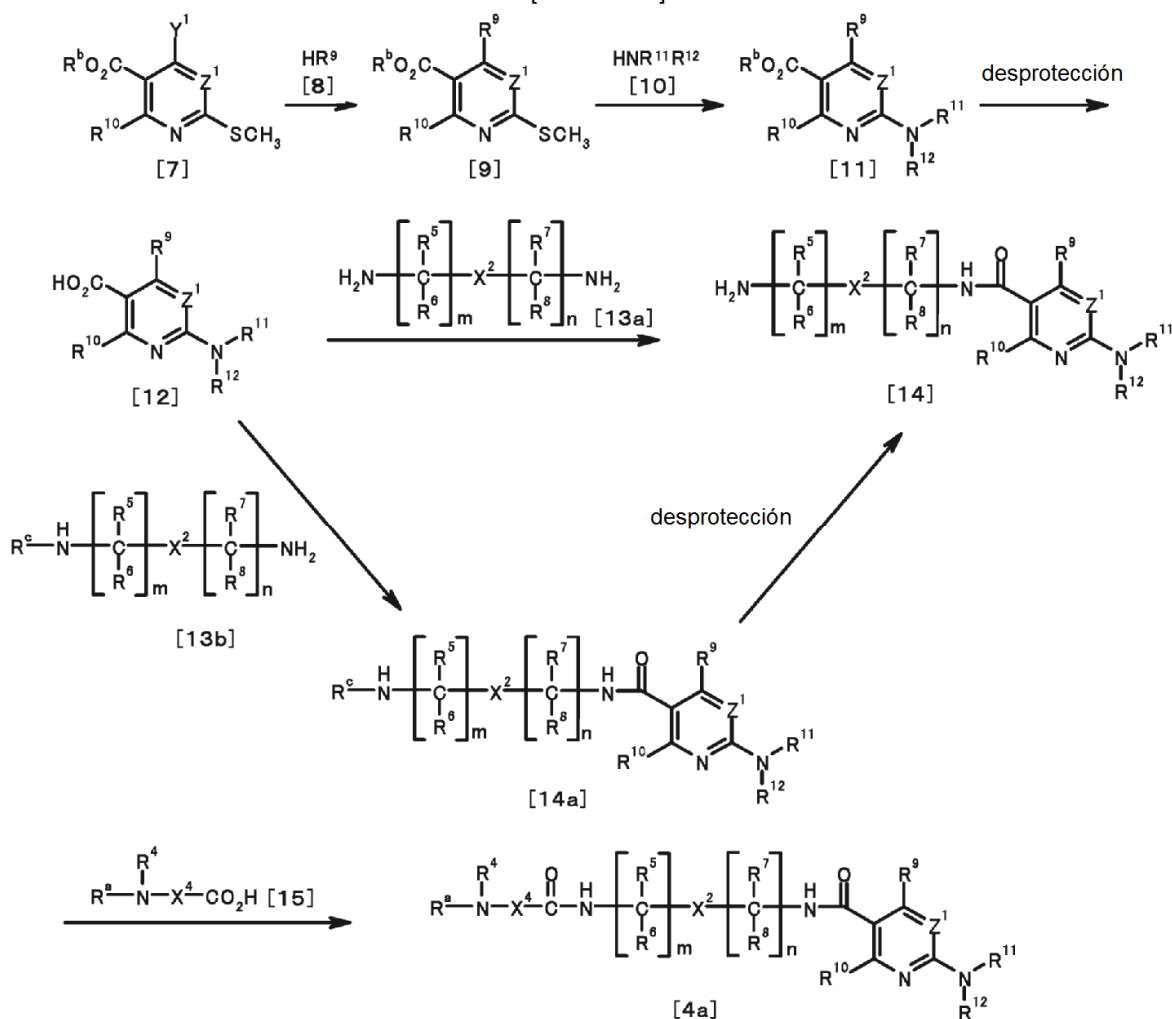
55 La cantidad de la base que debe usarse puede ser de una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [5].

Esta reacción puede realizarse de -30 a 150 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, durante 30 minutos a 48 horas.

60 A continuación, se explicará el método para preparar los compuestos de fórmula general [4], que son materiales de partida para la producción de los compuestos de la presente invención.

[Método de preparación 2]

[Fórmula 39]



5 (En la fórmula, R^b representa un grupo protector de carboxi; R^c representa un grupo protector de amino; Y^1 representa un grupo saliente; y R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^a , X^2 , X^4 , Z^1 , m y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

10 (2-1) Puesto que los compuestos de fórmula general [7], por ejemplo, 4-cloro-2-(metilitio)pirimidin-5-carboxilato de etilo y demás son conocidos.

Como los compuestos de fórmula general [8], por ejemplo, propilamina y demás son conocidos. Los compuestos de fórmula general [9] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [7] con un compuesto de la fórmula general [8] en presencia de una base.

15 El disolvente usado para esta reacción no está particularmente limitado, siempre que se seleccione un disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos, y también puede usarse una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen éteres, y se prefiere más tetrahidrofurano.

Aunque la cantidad del disolvente que debe usarse no está particularmente limitada, esta puede ser una cantidad de 1 a 500 veces (v/w) con respecto al compuesto de fórmula general [7].

20 La cantidad del compuesto de fórmula general [8] que debe usarse puede ser una cantidad molar de 1 a 500 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [7].

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. La cantidad de la base que debe usarse puede ser de una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [7].

Esta reacción puede realizarse de -30 a 150 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, durante 30 minutos a 48 horas.

25 (2-2) Puesto que los compuestos de fórmula general [10], por ejemplo, 4-(2-aminoetil)piridina, 4-aminobenzamida, etc. son conocidos.

Los compuestos de fórmula general [11] pueden prepararse oxidando un compuesto de la fórmula general [9] con un peroxi ácido, y después haciendo reaccionar el material resultante con un compuesto de la fórmula general [10] en presencia de una base.

El disolvente usado para esta reacción no está particularmente limitado, siempre que se seleccione un disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos, y también puede usarse una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen amidas, y se prefiere más N-metilpirrolidona.

5 Aunque la cantidad del disolvente que debe usarse no está particularmente limitada, esta puede ser una cantidad de 1 a 500 veces (v/w) con respecto al compuesto de fórmula general [9].

Los ejemplos del peroxi ácido usado para esta reacción incluyen peróxido de hidrógeno, ácido peracético y ácido meta-cloroperbenzoico, y se prefiere más ácido meta-cloroperbenzoico.

10 La cantidad del peroxi ácido que debe usarse puede ser una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [9].

La cantidad del compuesto de fórmula general [10] que debe usarse puede ser una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [9].

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

15 La cantidad de la base que debe usarse puede ser de una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [9].

Esta reacción puede realizarse de -30 a 150 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, durante 30 minutos a 48 horas.

(2-3) Los compuestos de la fórmula general [12] pueden prepararse realizando la desprotección de un compuesto de la fórmula general [11].

20 Esta reacción puede realizarse por el método descrito en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, pp. 533-643, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

(2-4) Puesto que los compuestos de la fórmula general [13a], por ejemplo, 1,3-fenilenodiamina, 1,3-ciclohexanodiamina, 1,3-diaminopentano, etc. son conocidos.

Los compuestos de fórmula general [14] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [12] con un compuesto de la fórmula general [13a] en presencia de un agente de condensación.

25 Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (1-2).

(2-5) Puesto que los compuestos de fórmula general [13b], por ejemplo, N-Boc-1,3-propanodiamina, 1-bencil-3-aminopirrolidina, y etc. son conocidos.

30 Los compuestos de fórmula general [13b] pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula general [13a] por un método similar al método descrito en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, pp. 696-926, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

Los compuestos de fórmula general [14] también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [12] con un compuesto de la fórmula general [13b] en presencia de un agente de condensación, y después realizando la desprotección del compuesto resultante.

35 Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (1-2) y el método de preparación (1-1).

(2-6) Puesto que los compuestos de fórmula general [15], por ejemplo, N-Boc-L-alanina, etc. son conocidos.

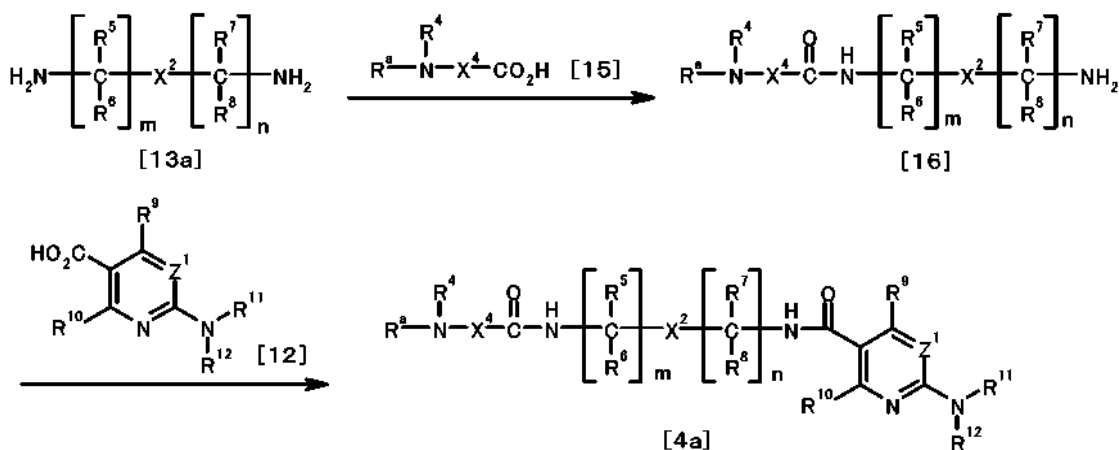
40 Los compuestos de fórmula general [4a] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [14] con un compuesto de la fórmula general [15] en presencia de un agente de condensación o un haluro de ácido.

Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (1-2).

[Método de preparación 3]

45

[Fórmula 40]



(En la fórmula, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^a, X², X⁴, Z¹, m y n tienen los mismos significados que los

definidos anteriormente).

(3-1) Los compuestos de fórmula general [16] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [13a] con un compuesto de la fórmula general [15] en presencia de un agente de condensación o un haluro de ácido.

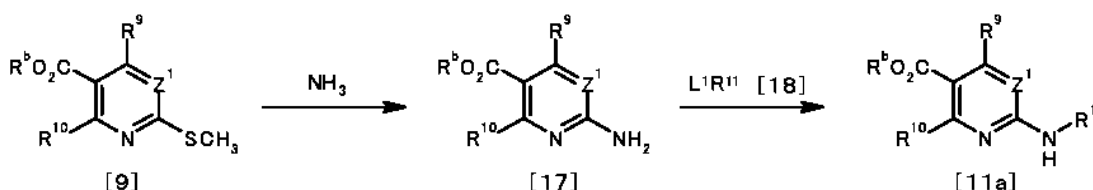
Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (1-2).

(3-2) Los compuestos de fórmula general [4a] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [16] con un compuesto de la fórmula general [12] en presencia de un agente de condensación o un haluro de ácido.

Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (1-2).

[Método de preparación 4]

[Fórmula 41]



(En la fórmula, L¹ representa un grupo saliente; y R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^b y Z¹ tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

(4-1) Los compuestos de fórmula general [17] pueden prepararse oxidando un compuesto de la fórmula general [9] con un peroxi ácido, y después haciendo reaccionar el material resultante con amoníaco.

Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (2-2).

(4-2) Puesto que los compuestos de fórmula general [18], por ejemplo, 4-bromobenzonitrilo, etc. son conocidos.

Los compuestos de fórmula general [11a] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [17] con un compuesto de la fórmula general [18] en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base.

El disolvente usado para esta reacción no está particularmente limitado, siempre que se seleccione un disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos, y también puede usarse una mezcla de estos disolventes.

Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen éteres, y se prefiere más 1,4-dioxano. Aunque la cantidad del disolvente que debe usarse no está particularmente limitada, esta puede ser una cantidad de 1 a 500 veces (v/w) con respecto al compuesto de fórmula general [17].

La cantidad del catalizador que debe usarse puede ser una cantidad molar de 0,001 a 2 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,01 a 0,5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [17].

La cantidad del ligando que puede usarse puede ser una cantidad molar de 0,001 a 2 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,01 a 0,5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [17].

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas.

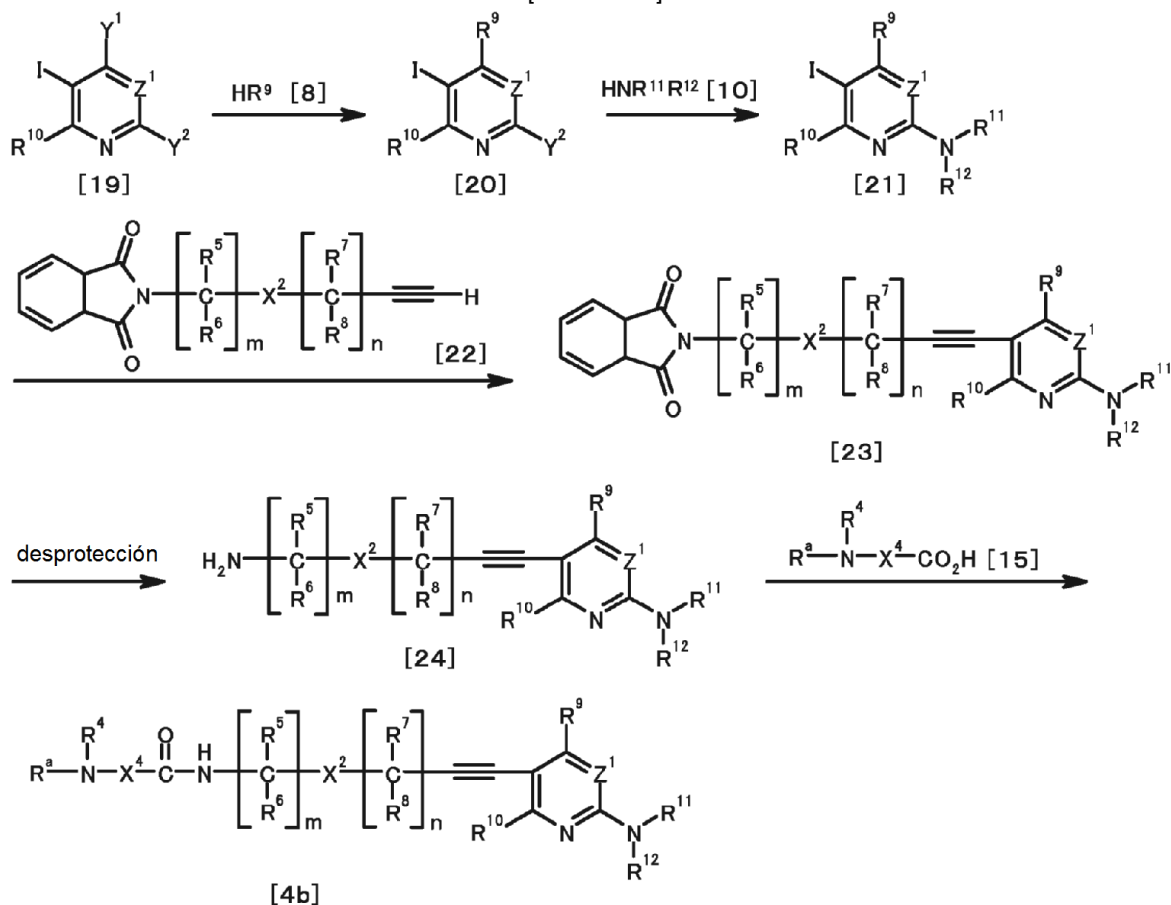
La cantidad de la base que debe usarse puede ser de una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [17].

Esta reacción puede realizarse de 0 a 150 °C, preferentemente de 20 a 120 °C, durante 30 minutos a 48 horas.

Para esta reacción, puede usarse un reactor de microondas.

[Método de preparación 5]

[Fórmula 42]



5 (En la fórmula, Y² representa un grupo saliente; y R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^a, X², X⁴, Y¹, Z¹, m y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

- 10 (5-1) Los compuestos de fórmula general [20] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [19] con un compuesto de la fórmula general [8]. Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (2-1).
- 15 (5-2) Los compuestos de fórmula general [21] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [20] con un compuesto de la fórmula general [10]. El disolvente usado para esta reacción no está particularmente limitado, siempre que se seleccione un disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos, y también puede usarse una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos del disolvente preferido incluyen amidas, y se prefiere más N-metilpirrolidona. Aunque la cantidad del disolvente que debe usarse no está particularmente limitada, esta puede ser una cantidad de 1 a 500 veces (v/w) con respecto al compuesto de fórmula general [20]. La cantidad del compuesto de fórmula general [10] que debe usarse puede ser una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [20]. Para esta reacción, se usa preferentemente un ácido protónico. Como el ácido protónico, se prefiere ácido alcanforsulfónico. La cantidad del ácido protónico que debe usarse puede ser una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [20]. Esta reacción puede realizarse de -30 a 150 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, durante 30 minutos a 48 horas.
- 25 (5-3) Los compuestos de fórmula general [23] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [21] con un compuesto de la fórmula general [22] en presencia de un catalizador de paladio, una sal de cobre y una base. El disolvente usado para esta reacción no está particularmente limitado, siempre que se seleccione un disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos e hidrocarburos aromáticos, y también puede usarse una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos preferidos del disolvente incluyen amidas, y se prefiere más N,N-dimetilformamida. Aunque la cantidad del disolvente que debe usarse no está particularmente limitada, esta puede ser una cantidad de 1 a 500 veces (v/w) con respecto al compuesto de fórmula general [21].
- 30

La cantidad del compuesto de fórmula general [22] que debe usarse puede ser una cantidad molar de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 5 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [21].

La cantidad del catalizador usado puede ser una cantidad molar de 0,0001 a 2 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,001 a 0,2 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [21].

Los ejemplos de la sal de cobre usada para esta reacción incluyen cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) y acetato de cobre (II).

La cantidad de la sal de cobre que debe usarse puede ser una cantidad molar de 0,0001 a 2 veces, preferentemente una cantidad molar de 0,001 a 0,2 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [21].

Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen bases orgánicas.

La cantidad de la base que debe usarse puede ser una cantidad molar de 0,1 a 50 veces, preferentemente una cantidad molar de 1 a 10 veces, con respecto al compuesto de la fórmula general [21].

Esta reacción puede realizarse de -30 a 150 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, durante 30 minutos a 48 horas.

(5-4) Los compuestos de la fórmula general [24] pueden prepararse realizando la desprotección de un compuesto de la fórmula general [23].

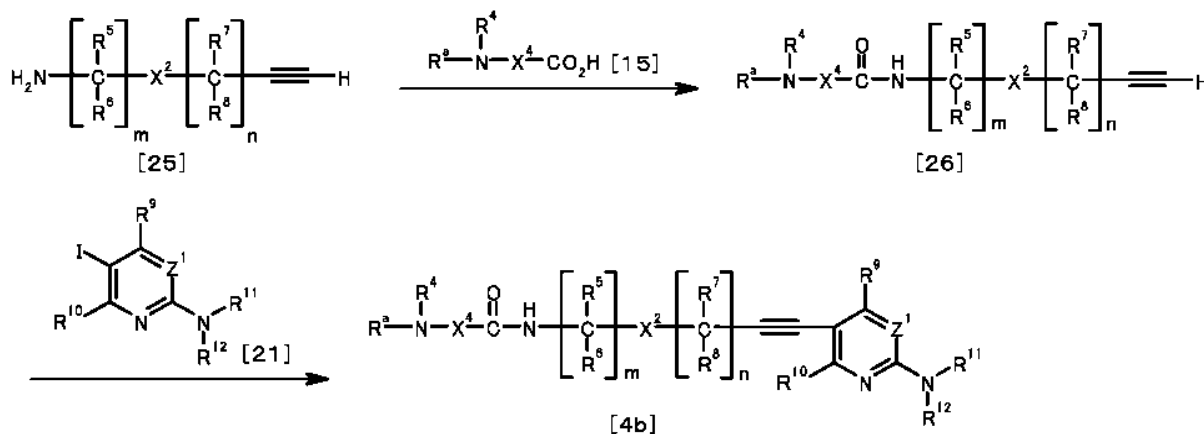
Esta reacción puede realizarse por el método descrito en T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, pp. 790-793, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

(5-5) Los compuestos de fórmula general [4b] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [24] con un compuesto de la fórmula general [15] en presencia de un agente de condensación o un haluro de ácido.

Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (1-2).

[Método de preparación 6]

[Fórmula 43]



(En la fórmula, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^a, X², X⁴, Z¹, m y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

(6-1) Los compuestos de fórmula general [26] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [25] con un compuesto de la fórmula general [15] en presencia de un agente de condensación o un haluro de ácido.

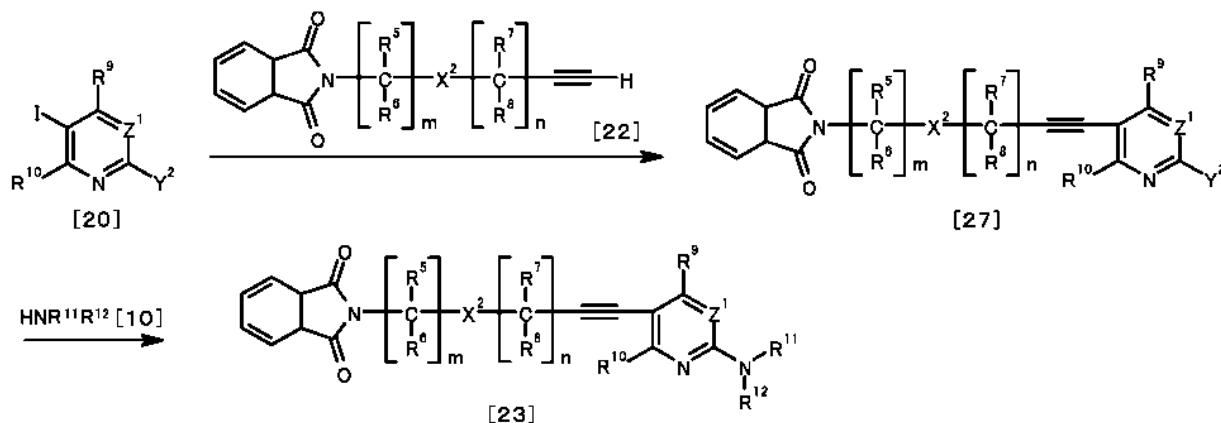
Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (1-2).

(6-2) Los compuestos de fórmula general [4b] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [26] con un compuesto de la fórmula general [21].

Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (5-3).

[Método de preparación 7]

[Fórmula 44]



(En la fórmula, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², X², Y², Z¹, m y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

5

(7-1) Los compuestos de fórmula general [27] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [20] con un compuesto de la fórmula general [22].

Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (5-3).

10

(7-2) Los compuestos de fórmula general [23] pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general [27] con un compuesto de la fórmula general [10].

Esta reacción puede realizarse de una manera similar al método de preparación (5-2).

15 Cuando hay isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, etc.) de los compuestos usados en los métodos de preparación mencionados anteriormente, también pueden usarse estos isómeros.

Además, cuando hay solvatos, hidratos y cristales de diversas formas de los mismos, también pueden usarse estos, hidratos y cristales de diversas formas.

20

Como para los compuestos usados en los métodos de preparación mencionados anteriormente que tienen, por ejemplo, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo similares, estos grupos pueden protegerse con grupos protectores habituales antes y después de las reacciones, los grupos protectores pueden eliminarse por un método conocido.

25

Los compuestos obtenidos mediante los métodos de preparación mencionados anteriormente pueden derivar en otros compuestos mediante reacciones conocidas *per se* tales como condensación, adición, oxidación, reducción, reordenamiento, sustitución, halogenación, deshidratación, hidrólisis o una combinación apropiada de éstas.

30 Cuando los compuestos de la presente invención se usan como un fármaco, se pueden mezclar de manera opcional con aditivos farmacéuticos usados normalmente para la preparación de fármacos, tales como excipientes, vehículos, diluyentes, estabilizantes, conservantes, agentes tamponadores, correctores, agentes de suspensión, emulsionantes, agentes aromatizantes, agentes de disolución, colorantes y espesantes, así como otros principios activos. Los fármacos se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral mediante un método convencional en forma de comprimido, cápsula, preparación de partículas finas, jarabe, gránulos, píldora, suspensión, emulsión, solución, preparación en polvo, supositorio, gotas oculares, gotas nasales, gotas óticas, parche, pomada, inyección o similares. El método de administración, la dosis y la frecuencia de administración se pueden elegir de manera apropiada en función de la edad, el peso y los síntomas de los pacientes. Los compuestos se pueden administrar normalmente por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, inyección, infusión por goteo, administración a la parte del recto, etc.) a un adulto a una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg una vez al día o varias veces al día como partes divididas.

40

A continuación, se explicará la utilidad de los compuestos típicos de la presente divulgación e invención con referencia a los siguientes ejemplos de ensayo.

45

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de inhibición de FLT3

El ensayo de inhibición de la FLT3 se realizó para los compuestos de la presente divulgación e invención mediante el método descrito a continuación.

50

Para el ensayo de inhibición enzimática de FLT3, se usó proteína FLT3 humana (región intracelular, aa 564 a 993)

fusionada con glutatión S-transferasa (GST) producida usando un sistema de expresión de baculovirus.

5 Se dejó reposar a 25 °C durante 15 minutos una mezcla de reacción en un volumen de 9 µl que contiene la proteína FLT3 y un compuesto de ensayo de una concentración predeterminada (1,2 µg de FLT3, HEPES 100 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, BSA al 0,01 %. DTT 1 mM a pH 7,5). Después, se añadieron 3 µl (concentración final de 0,25 µM) de un péptido de sustrato, biotina-AAA-AEEEEYFELVAKKK (Toray Industries), y 3 µl (concentración final de 50 µM) de ATP (Sigma-Aldrich) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 2 minutos, y después se dejó reposar adicionalmente a 25 °C durante 30 minutos para permitir la reacción enzimática.

10 Después, se añadieron a la mezcla de reacción 30 µl de una solución de terminación de reacción enzimática que contienen estreptavidina-Xlent (Cisbio) y Mab PT66-K (Cisbio) (5 µg/ml de estreptavidina, 0,19 µg/ml de PT66-K, HEPES 30 mM (pH 7,0), KF 150 mM, EDTA 75 mM, BSA al 0,15 %, Tween 20 al 0,075 %) para detener la reacción enzimática y la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir la reacción antígeno-anticuerpo. Después, la fosforilación del péptido de sustrato se midió midiendo el tiempo de descomposición de la fluorescencia a 615 nm y a 665 nm usando Envision (PerkinElmer).

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de inhibición de la proliferación de células de leucemia

20 Se realizó un ensayo de inhibición de la proliferación de células de leucemia para los compuestos de la presente divulgación e invención usando las cepas de células de leucemia MV4-11 (Número de ATCC, CRL-9591) y Molm-13 (Número de DSMZ, ACC554).

El ensayo de inhibición de la proliferación de células de leucemia se realizó mediante el método descrito a continuación.

25 Con el fin de medir la inhibición de la proliferación que se logra con un compuesto, el recuento de células totales se cuantificó sobre la base de la concentración de ATP celular total usando el reactivo ATPlite (PerkinElmer) que utiliza luciferasa de luciérnaga. Las células Molm-13 o MV4-11 se añadieron al medio RPMI que contiene penicilina y estreptomycin (pen/estrep) y FBS al 10 % a una densidad de 2×10^5 células/ml, y se inocularon 50 µl (10.000 células) de la suspensión celular en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (Corning).

35 A las células se le añadió una solución diluida de manera seriada de un compuesto do de DMSO al 0,1 % (disolvente de control) en un volumen de 50 µl, y después se cultivaron las células durante 72 horas en condiciones estándar de proliferación celular (37 °C, CO₂ al 5 %) para permitir la proliferación de las células. Con el fin de medir la proliferación de las células totales, se añadió el mismo volumen de la mezcla de reacción ATPlite a cada pocillo de acuerdo con las instrucciones adjuntas con ATPlite, y después se midió el recuento de luminiscencia del pocillo (unidad de luz relativa, ULR).

40 La señal de ULR observada con el disolvente de control de DMSO tras 72 horas de cultivo se definió como una señal que indica una inhibición del 0 %, y el valor de IG₅₀ para la inhibición de la proliferación se corresponde con una concentración de un compuesto que proporciona una inhibición del 50 % basada en la proliferación de las células totales contenidas en el disolvente de control de DMSO. Cada punto de datos se obtuvo de las muestras por duplicado. Los valores de IG₅₀ se calcularon mediante el ajuste de regresión no lineal (modelo de ajuste (205)) de acuerdo con una ecuación sigmoidal de dosis-reacción usando el programa informático XLfit.

45 Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 1]

	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
IC50	Evaluación	Evaluación	Evaluación
Menor de 0,01 µM	+++	+++	+++
0,01 a 0,1 µM	++	++	++
0,1 a 1 µM	+	+	+
Mayor de 1 µM	-	-	-

[Tabla 2]

Compuesto n.º (*: comparativo)	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
1-1	+++	++	++

1-2	+++	+++	++
1-3	+++	+++	+++
1-4	+++	+++	++
1-5	++	++	++
1-6	+++	++	++
1-7	+++	++	+++
1-8	+++	+++	++
1-9	+++	+++	++
1-10	+++	+++	+++
1-11	+++	++	++
1-12	+++	+++	++
2-1	+++	++	++
2-2	+++	++	++
2-3	+++	++	++
2-4	+++	+++	++
2-5	+++	++	++
2-6	++	++	++
2-7	+++	++	+
2-8	+++	++	++
2-9	+++	+++	+++
2-10	+++	+	+
2-11	+++	++	++
2-12	+++	+++	+++
2-13	+++	++	++
2-14	+++	++	++
2-15	+++	+	+
2-16	+++	++	+
2-17*	++	+	+
2-18	++	-	-
2-19	++	-	-
2-20	+++	++	++
2-21	++	++	++
2-23	+++	++	+++
2-24	+++	++	++
2-25*	++	+	+
2-26*	++	+	+
2-27*	++	+	+
2-28*	+	+	+
2-29*	++	+	+
3-1	+++	+++	+++
3-2	+++	++	++
3-3	+++	++	++
3-4	+++	+++	+++
3-6*	+++	+	-
3-7	+++	++	++

[Tabla 3]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
3-8	+++	++	++
3-9	+++	++	++
3-10*	+++	+	+
3-11*	+++	+++	++
3-12	+++	++	++
3-13	+++	++	++
3-15	+++	+	+
3-17	+++	+	-

3-18*	+++	-	-
3-19	+++	++	+
3-20	+++	++	+
3-21	+++	+	+
3-24	+++	++	+
3-25	+++	++	+
3-27	+++	++	++
3-28	+++	+	+
3-29	+++	++	++
3-30	+++	+++	++
3-31	+++	+	+
4-1	+++	++	++
4-2	+++	+++	+++
4-3	+++	+++	+++
4-4	+++	+++	+++
4-5	+++	+++	+++
4-7	+++	+++	+++
4-8	+++	+++	+++
4-9	+++	+++	+++
4-10	+++	+++	+++
4-13	+++	++	++
4-14	+++	+++	+++
4-15	+++	++	+
5-1	+++	+++	+++
5-2	+++	++	++
5-3	+++	++	++
5-4	+++	+	+
5-5	+++	++	++
6-1	+++	+++	++
6-2	++	++	+
6-3	+++	++	++
6-4	+++	+++	+++
6-5	+++	++	++
6-6	+++	+++	+++
6-7	+++	++	++
6-8	+++	+++	+++
6-9	+++	+++	+++
6-10A	+++	++	+
6-10B	+++	+++	+++
6-11	+++	+++	+++

[Tabla 4]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
6-12	+++	++	+
6-13	+++	+	+
6-14	+++	+++	++
6-15	+++	+	+
6-16*	++	+	++
6-17*	++	+	+
6-18*	+++	++	++
6-19*	++	++	++
6-21*	++	+	+
6-23*	++	+	+
7-1	+++	+++	+++
7-2	+++	+++	+++
7-3	+++	+++	+++

7-4	+++	+++	+++
7-5	+++	+++	+++
7-6	+++	++	++
7-7	+++	+++	+++
7-8	+++	+++	+++
7-9	+++	+++	+++
7-10	+++	++	++
7-11	+++	++	++
7-12	++	+	+
7-14	+++	+++	++
7-15	++	+++	+++
7-16	++	+++	+++
7-17	+++	+++	+++
7-18	+++	++	++
7-19	+++	+++	+++
7-20	+++	+++	+++
7-21	+++	+++	+++
7-22	+++	+++	+++
7-23	+++	+++	++
7-24	+++	+++	+++
7-25*	+++	+++	++
7-27*	+++	++	+++
7-28	+++	+++	+++
7-29*	+++	++	+
7-31	+++	+++	+++
7-32	+++	+++	+++
7-33	+++	+++	+++
7-34	+++	+++	+++
7-35	+++	+++	+++
7-36	+++	+++	++
7-37	+++	+++	+++
7-38	+++	++	++
7-39	+++	+++	+++
7-40	+++	+++	+++
7-41	+++	+++	+++

[Tabla 5]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
7-42	+++	+++	+++
7-43*	+++	+++	+++
7-44	+++	+++	+++
7-45	+++	+++	+++
7-46	+++	+++	++
7-47	+++	+++	+++
7-48	+++	+++	+++
7-49	+++	+++	+++
7-50	+++	+++	+++
7-51	+++	+++	+++
7-52	+++	+++	+++
7-53	++	+++	+++
7-54	++	+++	+++
7-55	+++	+++	+++
7-56	+++	+++	+++
7-57	+++	+++	+++
7-58	+++	+++	+++
7-59	+++	+++	+++

7-60	+++	+++	+++
7-61	+++	+++	+++
7-62	+++	+++	+++
7-63	+++	+++	+++
7-64	+++	+++	+++
7-65	+++	+++	+++
7-66	+++	+++	+++
7-67	+++	+++	+++
7-68	+++	+++	+++
7-69	+++	+++	+++
7-70	+++	+++	+++
7-71	+++	+++	+++
7-72	+++	+++	+++
7-73	+++	+++	+++
7-74	+++	+++	+++
7-75	+++	+++	+++
7-76	+++	+++	+++
7-77	+++	+++	+++
7-78	+++	+++	++
7-79	+++	+++	+++
7-80	+++	+++	+++
7-81	+++	+++	+++
7-82	+++	+++	+++
7-83	+++	+++	+++
7-84	+++	+++	+++
7-85	+++	+++	+++
7-86	+++	+++	+++
7-87	+++	+++	+++
7-88	+++	+++	+++
7-89	+++	+++	+++

[Tabla 6]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
7-90	+++	+	+
7-91	+++	+	+
7-92	+++	+++	+++
7-93	+++	+++	+++
7-94	++	++	++
7-95*	++	-	-
7-96*	++	+	-
8-1	+++	+++	+++
8-2	+++	+++	+++
8-3	+++	+++	++
8-4	+++	++	++
8-5	+++	++	++
8-6	+++	+++	+++
8-7	+++	+++	++
8-9*	+++	++	++
8-10	+++	+++	++
8-11	+++	+++	+++
8-12	+++	++	++
8-13	+++	++	++
8-14*	+++	+++	++
8-15	++	+	+
8-16	++	++	+
8-18*	+++	++	++

8-19*	+++	++	++
8-20*	++	++	+
8-21	++	+	+
8-22	+++	++	++
8-23	+++	++	++
9-1	+++	+++	+++
9-2	+++	++	++
9-3	+++	+++	++
9-4	+++	++	++
9-5	+++	++	++
9-6	+++	+++	+++
9-7	+++	+++	+++
9-8	++	+++	+++
9-9	+++	+++	+++
9-10	+++	+++	+++
9-11	+++	+++	+++
9-12	+++	+++	+++
9-13	+++	+++	+++
9-14	+++	+++	+++
9-15	+++	+++	+++
9-16	+++	+++	+++
9-17	+++	+++	+++
9-18	+++	+++	+++
9-19	+++	+++	+++
9-20	+++	+++	+++

[Tabla 7]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
9-21	+++	+++	++
9-22	+++	+++	++
9-23	++	++	+
9-25	+++	+++	+++
9-26	+++	+++	+++
9-27	+++	+++	+++
9-28	+++	+++	+++
9-29	+++	+++	+++
9-30	+++	+++	+++
9-31	+++	+++	+++
9-32	+++	+++	+++
9-33	+++	+++	+++
9-34	+++	+++	+++
9-35	+++	+++	+++
9-36	+++	+++	+++
9-37	+++	+++	+++
9-38	+++	+++	+++
9-39	+++	+++	+++
9-40	++	++	++
10-1	+++	+++	++
10-2	+++	+++	+++
10-3	+++	+++	+++
10-4	+++	+++	+++
10-5	+++	+++	+++
10-6	+++	+++	+++
10-7	+++	+++	+++
10-8	+++	+++	++
10-9	+++	++	++

ES 2 657 955 T3

10-10	+++	+++	+++
10-11	+++	+++	++
10-12	+++	+++	++
10-13	+++	+++	+++
10-14	+++	+++	+++
10-15	+++	+++	+++
10-16	+++	+++	+++
10-17	+++	+++	++
10-18	+++	+++	+++
10-19	+++	+++	+++
10-20	+++	+++	+++
10-21	+++	+++	+++
10-22	+++	+++	+++
10-23	+++	+++	+++
10-24	+++	+++	+++
10-25	+++	+++	+++
10-26	+++	+++	++
10-27	+++	+++	+++
10-28	+++	+++	++
10-29	+++	+++	+++

[Tabla 8]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
10-30	+++	+++	++
10-31	+++	+++	++
10-32	+++	+++	+++
10-33	+++	+++	+++
10-34	+++	+++	+++
10-35	+++	+++	++
10-36	+++	+++	+++
10-37	+++	+++	+++
10-38	+++	+++	++
10-39	+++	+++	+++
10-40	+++	+++	+++
10-41	+++	+++	+++
10-42	+++	+++	+++
10-43	+++	++	++
10-44	+++	+++	+++
10-45	+++	+++	+++
10-46	+++	+++	+++
10-47	+++	+++	+++
10-48	+++	+++	+++
10-49	+++	+++	+++
10-50	+++	+++	+++
10-51	+++	+++	+++
10-52	+++	+++	+++
10-53	+++	+++	+++
10-54	+++	+++	+++
10-55	+++	+++	+++
10-56	+++	+++	+++
10-57	+++	+++	+++
10-58	+++	+++	+++
10-59	+++	+++	+++
10-60	+++	+++	+++
10-61	+++	+++	+++
10-62	+++	+++	+++

10-63	+++	+++	+++
10-64	+++	+++	+++
10-65	+++	+++	+++
10-66	+++	+++	+++
10-67	+++	+++	+++
10-68	+++	+++	+++
10-69	+++	+++	+++
10-70	+++	+++	+++
10-71	+++	+++	+++
10-72	+++	+++	+++
10-73	+++	+++	+++
10-74	+++	+++	+++
10-75	+++	+++	+++
11-1	++	++	++
11-3	++	+	+

[Tabla 9]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
11-8	+++	++	++
11-9	+++	++	++
11-10	+++	+++	++
11-11	+++	++	++
12-1	+++	+++	+++
12-2	+++	+++	++
12-3	+++	+++	+++
12-5	+++	++	++
12-6	++	++	+
12-9	+++	++	++
12-10	+++	++	+
12-11	++	++	++
12-12	++	++	+++
12-13	+++	+++	+++
12-14	+++	+++	+++
13-1	+++	+++	+++
13-2	+++	++	++
13-3	+++	+++	++
13-4	+++	+++	+++
13-5	+++	+++	+++
13-6	+++	+++	+++
13-7	+++	+++	+++
13-8	+++	+++	+++
13-9	+++	+++	+++
13-10	+++	+++	+++
13-11	+++	+++	+++
13-12	+++	+++	+++
13-13	+++	+++	+++
13-14	+++	+++	+++
13-15	+++	+++	+++
13-16	+++	+++	+++
13-17	+++	+++	+++
13-18	+++	+++	+++
13-19	+++	+++	+++
13-20	+++	+++	+++
13-21	+++	+++	+++
13-22	+++	+++	+++
14-1	+++	+++	+++

14-2	+++	+++	+++
14-3	+++	+++	+++
14-4	+++	+++	+++
14-5	+++	+++	+++
14-6	+++	+++	+++
15-1	+++	+++	+++
15-2	+++	+++	++
15-3	+++	+++	+++
15-4	+++	+++	+++
15-5	+++	+++	+++

[Tabla 10]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
15-6	+++	+++	+++
15-7	+++	+++	+++
15-8	+++	+++	+++
15-9	+++	+++	+++
15-10	+++	+++	+++
15-11	+++	+++	+++
15-12	+++	+++	+++
15-13	+++	+++	+++
15-14	+++	+++	+++
15-15	+++	+++	+++
15-16	+++	+++	+++
16-1*	+++	++	+
16-2*	+++	++	+
16-3*	+++	+	+
17-1*	+++	+++	+++
17-2*	+++	+++	+++
17-3*	+++	++	++
18-1	+++	++	++
18-2	+++	+++	++
19-1*	+++	+	+
20-1*	++	+++	+++
20-2	++	++	++
20-3	++	+++	+++
20-4	+++	++	++
21-1	+++	+++	+++
21-2	+++	+++	+++
21-3	+++	+++	+++
21-4	+++	+++	++
21-5	+	-	+
21-6	+++	+++	+++
21-7	+++	+++	+++
21-8	++	++	++
21-9	+++	+++	+++
21-10	+++	++	++
21-12	+++	+++	+++
21-13	+++	+++	+++
21-14	+++	++	++
21-15	+++	+++	++
21-16	+++	+++	+++
21-17	+++	+++	++
21-18	++	++	++
21-19	+++	+++	+++
21-20	+++	+++	+++

21-21	+++	+++	+++
21-22	+++	+++	+++
21-27	+++	+++	+++
21-28	+++	+++	+++
21-29	+++	+++	+++

[Tabla 11]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
21-30	+++	+++	+++
21-31	+++	+++	+++
21-32	+++	+++	+++
21-33	+++	+++	+++
21-34	+++	+++	+++
21-35	+++	++	++
21-36	+++	+++	+++
21-37	+++	+++	+++
21-38	+++	+++	+++
21-39	+++	+++	+++
21-40	+++	+++	+++
21-41	+++	+++	+++
21-42	+++	+++	+++
21-43	+++	+++	+++
21-44	+++	++	++
21-45	+++	+++	+++
21-46	+++	+++	+++
21-47	+++	+++	+++
21-48	+++	++	+++
21-49	++	+++	+++
21-50	+++	+++	+++
21-51	+++	+++	+++
21-52	+++	+++	+++
21-53	+++	+++	+++
21-54	++	++	+
21-55	+++	+++	+++
21-56	++	+	+
22-1	+++	+++	+++
22-2	+++	+++	+++
22-3	+++	++	++
22-4	+++	+++	+++
22-5	++	+	++
22-6	+++	+++	+++
22-7	+++	++	++
22-8	+++	+++	++
22-9	+++	++	++
22-10	+++	+++	+++
22-11	+++	+++	+++
22-12	+++	+++	+++
22-13	++	+	++
22-14	+++	+++	+++
22-15	+++	++	++
22-16	++	++	++
22-17	+++	+++	+++
22-18	+++	+++	+++
22-19	+++	+++	+++
22-20	+++	+++	+++
22-22	+++	+++	+++

[Tabla 12]

Compuesto n.º	Actividad de inhibición enzimática de FLT3 (TS)	Efecto de inhibición de la proliferación de células MV4-11	Efecto de inhibición de la proliferación de células MOLM13
22-23	+++	+++	+++
22-24	++	++	++
22-25	+++	+++	+++
22-26	+++	++	++
22-27	+++	+++	+++
22-28	+++	+++	+++
22-29	+++	+++	+++
22-30	+++	+++	+++
22-31	+++	+++	+++
22-32	+++	+++	+++
22-33	+++	+++	+++
22-36	+++	+++	+++
22-37	+++	+++	+++
22-38	+++	+++	+++
22-39	+++	+++	+++
22-40	+++	+++	+++
22-41	+++	+++	+++
22-42	+++	+++	+++
22-43	+++	+++	+++
22-44	+++	+++	+++
22-45	+++	+++	+++
22-46	+++	+++	+++
22-47	+++	+++	+++
22-50	+++	++	+++
22-51	+++	+++	+++
22-55	+++	+++	+++
22-56	+++	+++	+++
22-57	+++	+++	+++
22-58	+++	+++	+++
22-59	+++	+++	+++
22-60	+++	+++	+++
22-61	+++	+++	+++
22-62	+++	+++	+++
22-63	+++	+++	+++
22-64	+++	+++	+++
22-65	+++	+++	+++
22-66	+++	+++	+++
22-67	+++	+++	+++
22-68	+++	+++	+++

Los compuestos de la presente invención y divulgación tuvieron una actividad de inhibición de FLT3 superior y actividad de inhibición de proliferación de cepas de células de leucemia.

5

Ejemplos

A continuación, la presente invención se explicará con referencia a ejemplos y ejemplos comparativos (*) como se ha indicado anteriormente. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

10

A menos que se indique especialmente, se usó un sistema de purificación automático, ISOLERA (producido por Biotage), para la purificación por cromatografía en columna.

15

A menos que se indique especialmente, se usó un cartucho SNAP KP-Sil (producido por Biotage) como el vehículo para la cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se usó un cartucho SNAP KP-NH (producido por Biotage) como el vehículo para cromatografía básica en columna sobre gel de sílice.

Las proporciones de mezcla de los eluyentes se indican en términos de proporción en volumen. Por ejemplo, una indicación de "eluyente, de 75 a 0 % de hexano en acetato de etilo" significa que un eluyente consistente en 75 % de

hexano y 25 % de acetato de etilo se cambió de un modo continuo a un eluyente consistente en 0 % de hexano y 100 % de acetato de etilo al final.

Como sintetizador de microondas, se usó Initiator Sixty (producido por Biotage).

5

Como reactor de hidrogenación de flujo continuo, se usó H-Cube (producido por ThalesNano).

Como sistema de purificación por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), se usó SFC30 (producido por Waters).

10

Los espectros de RMN se midieron usando tetrametilsilano como patrón interno y Bruker AV300 (producido por Bruker), y todos los valores δ se indican en términos de ppm.

Los espectros de EM se midieron usando un sistema CL/EM ACQUITY SQD (producido por Waters).

15

Las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen los siguientes significados.

Boc: terc-butoxicarbonilo

DMSO- d_6 : dimetilsulfóxido deuterado

TBS: terc-butildimetilsililo

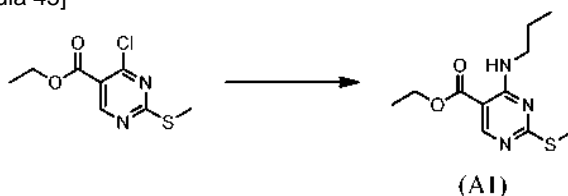
20

[Ejemplo 1]

(1)

25

[Fórmula 45]



A una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (11,6 g) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadieron trietilamina (8,4 ml) y propilamina (5,1 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener éster etílico del ácido 2-(metiltio)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico oleoso (A1, 11,7 g).

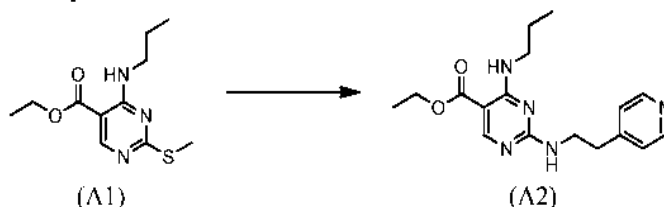
30

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,61 (1H, s), 8,27 (1H, s a), 4,32 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,55-3,48 (2H, m), 2,53 (3H, s), 1,73-1,60 (2H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)

35

(2)

[Fórmula 46]



40

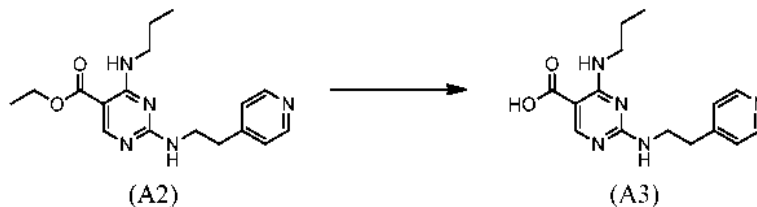
A una solución de éster etílico del ácido 2-(metiltio)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (A1, 9,0 g) en N-metilpirrolidona (88 ml), se añadió en porciones ácido meta-cloroperbenzoico (del 70 al 75 % en peso, 10,8 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (del 70 al 75 % en peso, 2,5 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en N-metilpirrolidona (35 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (11,9 ml) y 4-(2-aminoetil)piridina (6,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua (400 ml). El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener éster etílico del ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A2, 9,2 g) en forma de un sólido de color

45

50

amarillo.
(3)

[Fórmula 47]



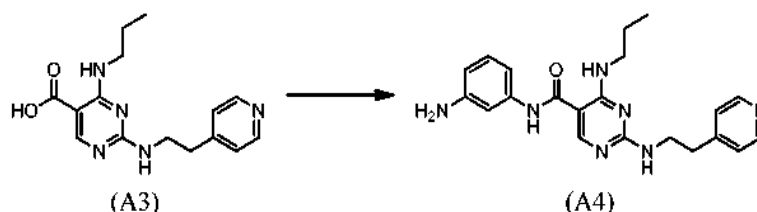
5

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A2, 9,2 g), etanol (115 ml), tetrahidrofurano (58 ml) e hidróxido sódico acuoso 2,0 mol/l (115 ml) se agitó a 40 °C durante 4 horas, y después se agitó adicionalmente a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió ácido clorhídrico acuoso 12 mol/l (19,5 ml) a la mezcla (pH de 5 a 6), y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3, 9,3 g) en forma de un sólido de color blanco.

15

EM m/z (M-H): 300,3
(4)

[Fórmula 48]



20

A una suspensión de ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3, 1,12 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (843 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (595 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas (Mezcla de reacción A).

25

A una solución de 1,3-fenilenediamina (1,73 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió la Mezcla de reacción A mencionada anteriormente a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice para obtener N-(3-aminofenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (A4, 950 mg) en forma de un sólido de color blanco.

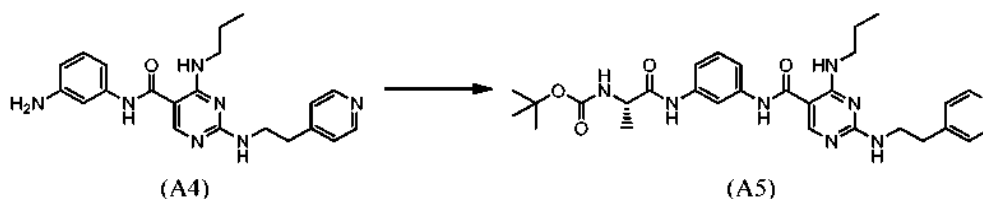
30

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,50 (1H, s a), 8,74 (1H, s a), 8,56-8,42 (3H, m), 7,37 (1H, s a), 7,25 (2H, d, J = 5,3Hz), 6,98-6,88 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,27 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,02 (2H, s), 3,58-3,50 (2H, m), 3,44-3,34 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,62-1,50 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,3Hz)

35

(5)

[Fórmula 49]



40

A N-Boc-L-alanina (57 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (115 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (81 mg), se añadió N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (153 µl) y N-(3-aminofenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (A4, 98 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se

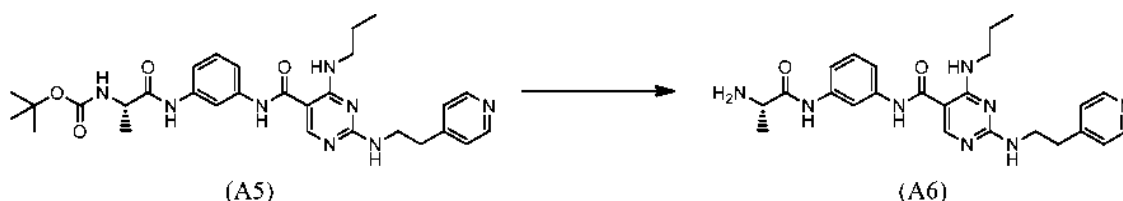
45

añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 98 a 90 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (1-oxo-1-((3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo oleoso (A5, 137 mg).

EM m/z (M+H): 563,4

(6)

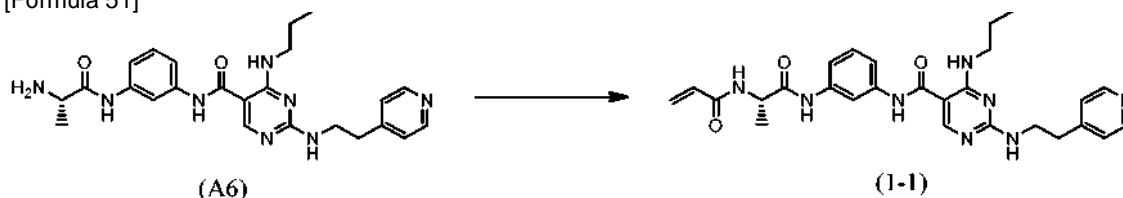
[Fórmula 50]



A una solución de (1-oxo-1-((3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (A5, 137 mg) en cloroformo (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió acetato de etilo, y el material sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener (S)-N-(3-(2-aminopropanamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (A6, 75 mg) en forma de un sólido de color blanco.

(7)

[Fórmula 51]

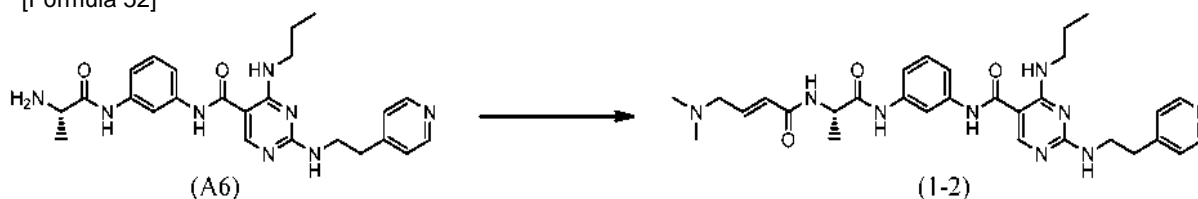


A una solución de (S)-N-(3-(2-aminopropanamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (A6, 23,1 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se añadieron trietilamina (28 µl) y cloruro de acrilóilo (6 µl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió cloruro de acrilóilo (2 µl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice para obtener (S)-N-(3-(2-(acrililamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (1-1*, 8,9 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,44-8,36 (3H, m), 7,91 (1H, s), 7,36-7,24 (5H, m), 6,36 (1H, dd, J = 17,2, 9,9 Hz), 6,24 (1H, dd, J = 17,2, 2,6Hz), 5,69 (1H, dd, J = 9,6, 2,3Hz), 4,60-4,52 (1H, m), 3,69 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,46 (2H, s a), 2,99 (2H, t, J = 7,3Hz), 1,72-1,60 (2H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)

(8)

[Fórmula 52]



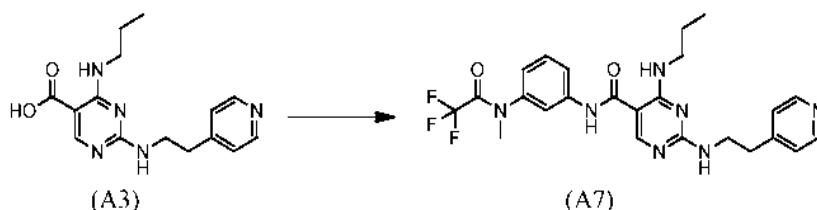
A una solución de (S)-N-(3-(2-aminopropanamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (A6, 21 mg), clorhidrato del ácido 4-dimetilaminocrotónico (16 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (38 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió trietilamina (40 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, 95 % de cloroformo/5 % de metanol) para obtener (S,E)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (1-2*, 11 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,15 (1H, s a), 8,66 (1H, s a), 8,50-8,49 (2H, m), 8,35-8,32 (2H, m), 7,69 (1H, s a), 7,42-7,40 (1H, m), 7,22-7,19 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 5,3Hz), 6,89-6,84 (2H, m), 6,02 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,50 (1H, s a), 4,75 (1H, c, J = 6,6Hz), 3,72-3,67 (2H, m), 3,42 (2H, s), 3,03 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,91 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,22 (6H, s), 1,66-1,61 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Ejemplo 2]

15 (1)

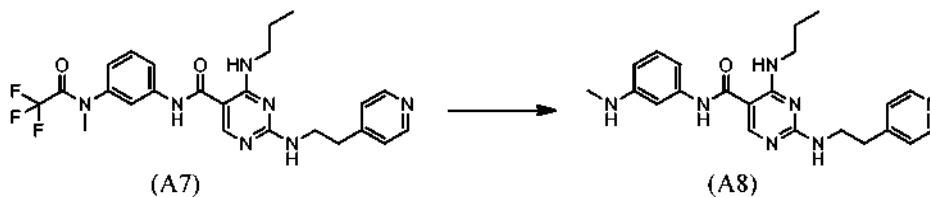
[Fórmula 53]



20 A N-(3-aminofenil)-2,2,2-trifluoro-N-metilactamida (302 mg) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento US6344465B1, se añadieron ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3, 627 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (545 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (377 mg), N,N-dimetilformamida (15 ml) y trietilamina (766 µl) a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 40 minutos usando un sistema de reacción de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 97 a 96 % de acetato de etilo en metanol) para obtener 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)-N-(3-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)fenil)pirimidin-5-carboxamida (A7, 186 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,89 (1H, s a), 8,49 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,35 (1H, s), 7,82-7,28 (3H, m), 7,16 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,68 (1H, s a), 5,35 (1H, s a), 3,75-3,65 (2H, m), 3,48-3,40 (2H, m), 3,36 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 8,9Hz), 1,67-1,62 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)

30 (2)

35 [Fórmula 54]



40 A una solución de 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)-N-(3-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)fenil)pirimidin-5-carboxamida (A7, 186 mg) en metanol (4 ml) y agua (2 ml), se añadió carbonato potásico (92 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 13 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y cloroformo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener N-(3-(metilamino)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (A8, 141 mg).

45 EM m/z (M-H): 406,3

(3) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (4), Se obtuvieron los Intermedios (A9) a (A12).

[Tabla 13]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
A9		EM m/z (M+H): 398,3
A10		EM m/z (M+H): 386,4
A11		EM m/z (M+H): 406,3
A12		EM m/z (M+H): 422,2

(4) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (5), Se obtuvieron los Intermedios (A13) a (A20).

5

[Tabla 14]

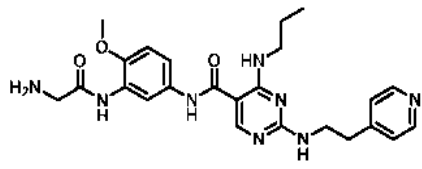
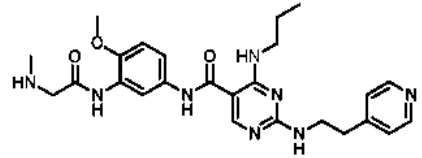
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
A13		EM m/z (M+H): 563,4
A14		EM m/z (M+H): 555,4
A15		-
A16		EM m/z (M+H): 543,4
A17		EM m/z (M+H): 557,5

A18		EM m/z (M+H): 563,4
A19		-
A20		-

(5) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (6), Se obtuvieron los Intermedios (A21) a (A28).

[Tabla 15]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
A21		EM m/z (M+H): 463,3
A22		EM m/z (M+H): 455,4
A23		-
A24		-
A25		-
A26		-

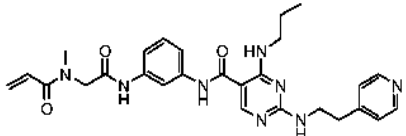
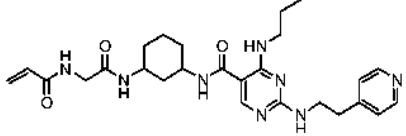
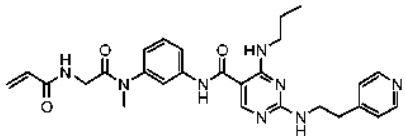
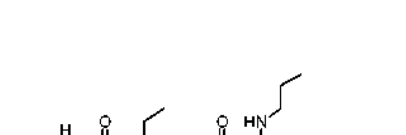
A27		-
A28		EM m/z (M+H): 493,3

[Ejemplo 3]

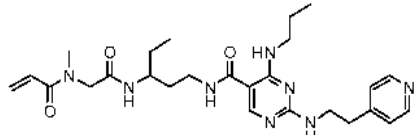
De la misma manera que la del Ejemplo 1, (7) o el Ejemplo 1, (8), Se obtuvieron los Compuestos (1-3) a (1-12).

5

[Tabla 16]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
1-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,52-8,46 (2H, m), 8,31 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,44-7,36 (1H, m), 7,25-7,14 (4H, m), 6,63 (1H, dd, J = 16,8, 10,2Hz), 6,39 (1H, d, J = 16,5Hz), 5,80 (1H, d, J = 10,2Hz), 4,17 (2H, s), 3,68 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,43 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 7,3Hz), 1,70-1,60 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)
1-4		EM m/z [M+H]: 509,4
1-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,62 (1H, s a), 8,53-8,52 (2H, m), 8,23 (1H, s a), 8,04 (1H, s a), 7,65 (1H, s), 7,48-7,33 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 3,0Hz), 6,94 (1H, d, J = 10,1Hz), 6,68 (1H, s), 6,24-6,14 (2H, m), 5,63 (1H, d, J = 9,9Hz), 5,46 (1H, s a), 3,88 (2H, d, J = 4,0Hz), 3,72-3,70 (2H, m), 3,51-3,40 (2H, m), 3,32 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,70-1,66 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)
1-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,85 (1H, s a), 8,51 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,29 (1H, s), 7,38 (1H, s a), 7,15 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,92 (1H, s a), 6,57 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,32 (1H, dd, J = 17,0, 2,0Hz), 6,20 (1H, dd, J = 17,0, 10,0Hz), 5,71 (1H, dd, J = 10,0, 2,0Hz), 5,36 (1H, s a), 4,05 (2H, dd, J = 5,3, 2,6Hz), 3,90-3,71 (2H, m), 3,68 (2H, c, J = 6,8Hz), 3,48-3,35 (2H, m), 2,92 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,95-1,80 (1H, m), 1,70-1,35 (5H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,6Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 17]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
1-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,86 (1H, s a), 8,51 (2H, dd, J = 4,6, 1,3Hz), 8,33 (1H, s), 7,47 (1H, s a), 7,16 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,62 (1H, dd, J = 16,8, 10,2Hz), 6,42-6,33 (2H, m), 5,79 (1H, dd, J = 10,2, 1,7Hz), 5,23 (1H, s), 4,16 (1H, d, J = 14,2Hz), 3,95 (1H, d, J = 14,2Hz), 3,86-3,77 (2H, m), 3,68 (2H, c, J = 6,8Hz), 3,41 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,22 (3H, s), 2,94-2,83 (3H, m), 1,90-1,78 (1H, m), 1,71-1,31 (5H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,4Hz)

1-8		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,42 (3H, d, J = 5,3Hz), 8,23 (2H, s a), 7,71 (1H, s), 7,34-7,31 (2H, m), 7,20-7,17 (1H, m), 6,78-6,75 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,16 (1H, s), 3,88 (2H, d, J = 6,6Hz), 3,70 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,47-3,40 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,85 (6H, s), 2,23 (3H, s), 1,68-1,63 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
1-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,70 (1H, s a), 8,52-8,51 (2H, m), 8,42-8,39 (2H, m), 8,33 (1H, s a), 8,27 (1H, s a), 7,52-7,49 (1H, m), 7,14-7,13 (2H, m), 6,94-6,84 (3H, m), 6,05 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,25 (1H, s), 4,15 (2H, s a), 3,86 (3H, s), 3,67 (2H, s a), 3,44 (2H, s a), 3,07 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,90 (2H, t, J = 5,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,67-1,62 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)
1-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,65 (2H, s a), 8,52 (2H, d, J = 4,3Hz), 8,29-8,25 (2H, m), 7,85 (1H, s a), 7,46 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,16 (2H, d, J = 5,9Hz), 7,00-6,93 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,32 (1H, s a), 4,21 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,70-3,68 (2H, m), 3,43 (2H, s a), 3,22 (3H, s), 3,17-3,11 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,66-1,61 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 18]

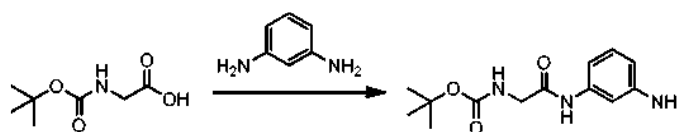
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
1-11		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,86 (1H, s a), 8,51 (2H, dd, J = 4,3, 1,7Hz), 8,30 (1H, s), 7,45 (1H, s a), 7,16 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,94 (1H, s a), 6,84 (1H, dt, J = 15,6, 6,1Hz), 6,74 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,06 (1H, d, J = 15,6Hz), 5,50 (1H, s a), 4,04 (2H, t, J = 5,0Hz), 3,85-3,64 (4H, m), 3,42 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,06 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,92 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,24 (6H, s), 1,91-1,82 (1H, m), 1,71-1,37 (5H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4Hz)
1-12		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,87 (1H, s a), 8,51 (2H, dd, J = 4,6, 1,3Hz), 8,33 (1H, s), 7,51 (1H, s a), 7,16 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,49-6,40 (2H, m), 5,35 (1H, s a), 4,16 (1H, d, J = 14,5Hz), 3,92 (1H, d, J = 14,5Hz), 3,84-3,72 (2H, m), 3,68 (2H, c, J = 6,8Hz), 3,44 (2H, t, J = 10,6Hz), 3,21 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,94-2,79 (3H, m), 2,26 (6H, s), 1,88-1,80 (1H, m), 1,70-1,33 (5H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,4Hz)

[Ejemplo 4]

5

(1)

[Fórmula 55]



(B1)

10

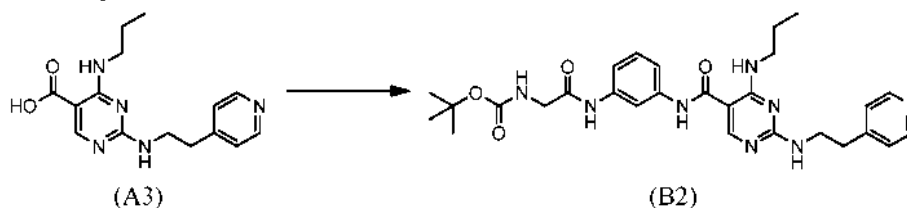
A una solución de N-Boc-glicina (3,50 g) en N,N-dimetilactamida (20 ml), se añadió carbonildiimidazol (3,34 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora (Mezcla de reacción A).

A una solución de 1,3-fenilenodiamina (3,24 g) en N,N-dimetilactamida (20 ml), se añadió gota a gota la Mezcla de reacción A a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice para obtener (2-((3-aminofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo oleoso (B1, 3,20 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 7,9Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,44 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,22 (1H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,69 (2H, s a), 1,48 (9H, s)

(2)

[Fórmula 56]

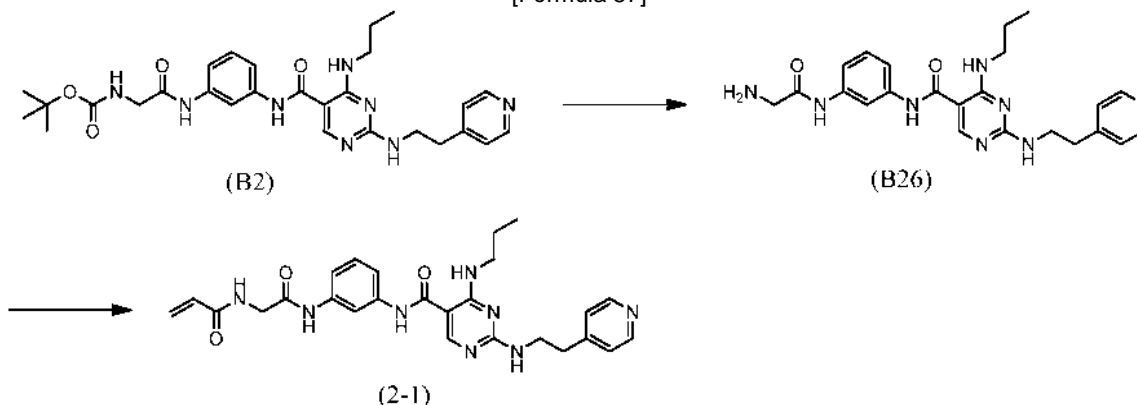


A una suspensión de ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3, 301 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (211 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (162 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de N,N-diisopropiletilamina (511 µl) y (2-((3-aminofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (B1, 292 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 93 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (2-oxo-2-((3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)etil)carbamato de terc-butilo oleoso (B2, 437 mg).

EM m/z (M-H): 547,2

(3)

[Fórmula 57]

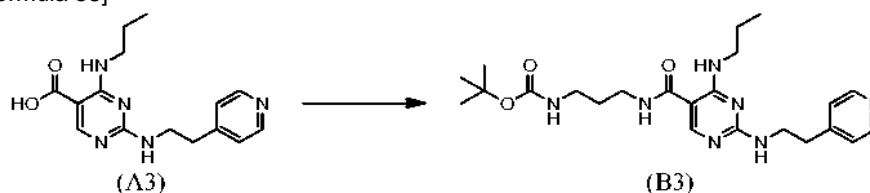


De la misma manera que la del Ejemplo 1, (6) y el Ejemplo 1, (7), Se obtuvo N-(3-(2-(acrililamido)acetamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (2-1) a partir de (2-oxo-2-((3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (B2).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,43 (2H, dd, J = 4,5, 1,5Hz), 8,38 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,38-7,21 (5H, m), 6,33 (1H, dd, J = 17,1, 9,8Hz), 6,28 (1H, dd, J = 17,1, 2,1 Hz), 5,71 (1H, dd, J = 9,6, 2,4Hz), 4,08 (2H, s), 3,78-3,62 (2H, m), 3,57-3,41 (2H, a), 3,01 (2H, t, J = 7,2Hz), 1,76-1,53 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,5Hz)

(4)

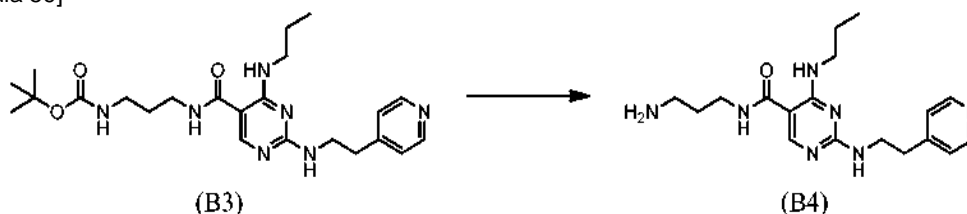
[Fórmula 58]



5 A ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3, 452 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (575 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (405 mg), se añadió N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (765 µl) y N-Boc-1,3-propanodiamina (330 mg) a la mezcla, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 95 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (B3, 481 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z (M+H): 458,4

(5)

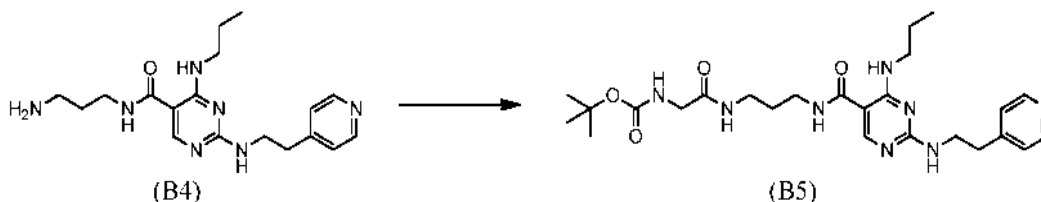
[Fórmula 59]



20 A una solución de (3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (B3, 281 mg) en cloroformo (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica y los extractos se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 85 a 70 % de acetato de etilo en metanol) para obtener N-(3-aminopropil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (B4, 142 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,89 (1H, s a), 8,51 (2H, dd, J = 6,0, 1,5Hz), 8,09 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 7,15 (2H, d, J = 6,0Hz), 5,37 (1H, s a), 3,67 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,52-3,41 (4H, m), 2,91 (4H, t, J = 6,6Hz), 1,74-1,59 (6H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,5Hz)

(6)

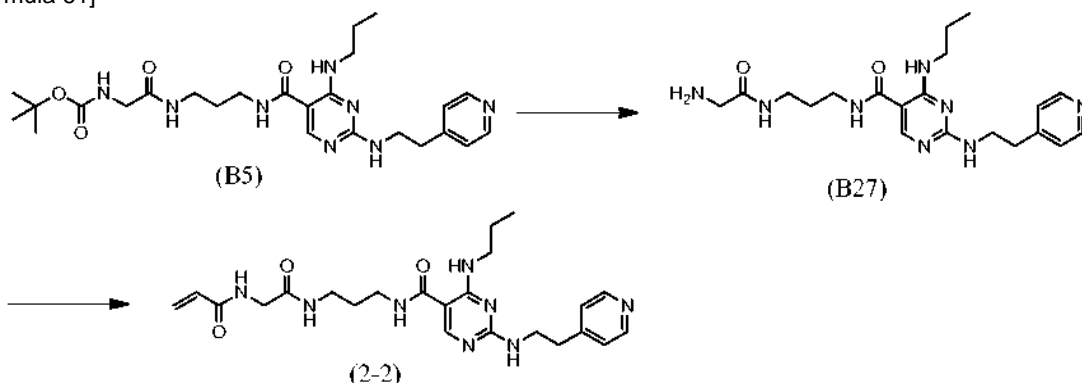
[Fórmula 60]



35 A N-(3-aminopropil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (B4, 57 mg), N-Boc-glicina (44 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (127 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (102 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (2 ml) y trietilamina (46 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 95 a 90 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (2-oxo-2-((3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)propil)amino)etil)carbamato de terc-butilo amorfo (B5, 83 mg). EM m/z (M+H): 515,4

(7)

[Fórmula 61]



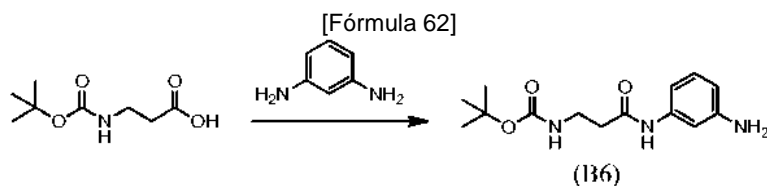
5

De la misma manera que la del Ejemplo 1, (6) y el Ejemplo 1, (7), Se obtuvo N-(3-(2-(acrilamido)octamido)propil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (2-2) a partir de (2-oxo-2-((3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)propil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (B5). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,78 (1H, s a), 8,49 (2H, dd, J = 4,3, 1,7Hz), 8,20 (1H, s), 7,30 (1H, s a), 7,20-7,10 (4H, m), 6,30 (1H, dd, J = 17,0, 2,0Hz), 6,20 (1H, dd, J = 17,0, 10,0Hz), 5,68 (1H, dd, J = 10,0, 2,0Hz), 5,61 (1H, s a), 4,01 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,68 (2H, c, J = 6,8Hz), 3,46-3,29 (6H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,75-1,59 (4H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)

10

[Ejemplo 5]

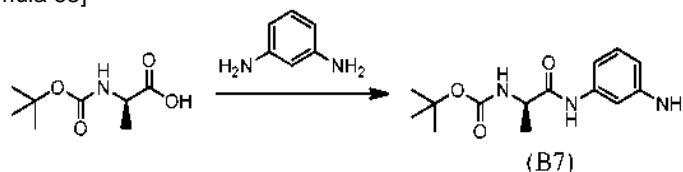
15 (1)



20 A una solución de N-Boc-β-alanina (1,00 g) en N,N-dimetilactamida (5 ml), se añadió carbonildiimidazol (888 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 20 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de 1,3-fenilendiamina (1,15 g) en N,N-dimetilactamida (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (3-((3-aminofenil)amino)-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (B6, 978 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,65 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,07 (2H, t, J = 7,9Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,19 (1H, s), 3,70 (1H, s a), 3,48-3,46 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 5,9Hz), 1,43 (9H, s)

30 (2)

[Fórmula 63]



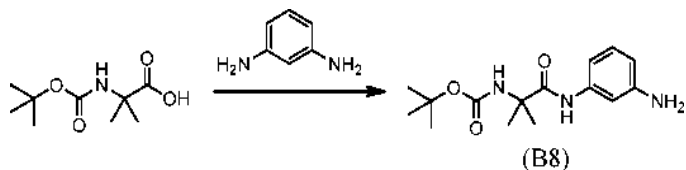
35 Usando N-Boc-D-alanina, se obtuvo (1-((3-aminofenil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo amorfo (B7) de la misma manera que la del Ejemplo 5, (1).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,19 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,07 (1H, t, J = 7,9Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,9Hz), 4,95 (1H, s a), 4,32-4,20 (1H, m), 3,69 (2H, s a), 1,46 (9H, s), 1,42 (3H, d, J = 6,6Hz)

(3)

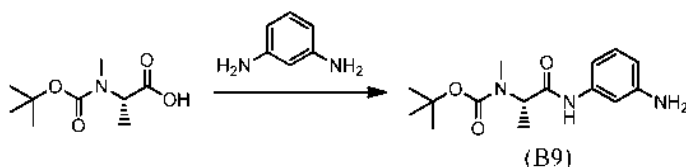
40

[Fórmula 64]



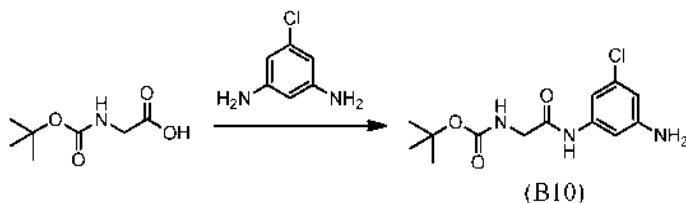
- 5 A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)isobutírico (203 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (211 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (149 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (510 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de 1,3-fenilenodiamina (260 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (1-((3-aminofenil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (B8, 195 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z (M+H): 294,2 (4)

[Fórmula 65]



- 20 A N-Boc-N-metil-L-alanina (1,02 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,92 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,35 g), se añadió N,N-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de N,N-diisopropiletilamina (2,6 ml) y 1,3-fenilenodiamina (1,35 g) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 60 a 25 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (1-((3-aminofenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo amorfo (B9, 967 mg). EM m/z (M+H): 294,2 (5)

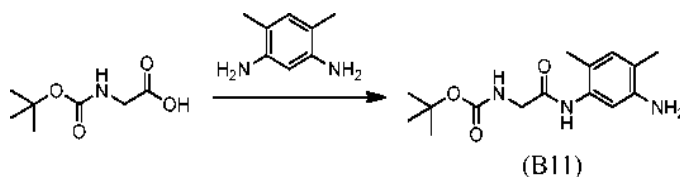
[Fórmula 66]



- 40 A una solución de 5-cloro-1,3-fenilenodiamina (1,22 g), N-Boc-glicina (500 mg) y hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (1,83 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió N-metilmorfolina (628 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 130 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 70 a 40 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-((3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propan-2-yl)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (B10, 273 mg) en forma de un sólido de color amarillo. EM m/z (M+H): 300,1, 303,1

(6)

[Fórmula 67]



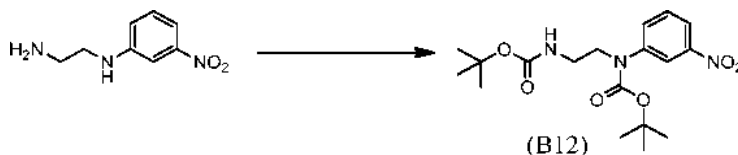
5

Usando 4,6-dimetil-1,3-fenilenodiamina, se obtuvo (2-((5-amino-2,4-dimetilfenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo oleoso (B11) de la misma manera que la del Ejemplo 5, (5).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,83 (1H, s a), 7,37 (1H, s), 6,84 (1H, s), 5,17 (1H, s a), 3,91 (2H, d, J = 6,0Hz), 3,54 (2H, s a), 2,13 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,48 (9H, s)
(7)

10

[Fórmula 68]



15

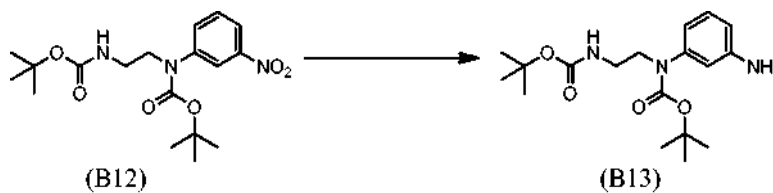
A una solución de N-(3-nitrofenil)etilendiamina (1,0 g) sintetizada de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, 1992, vol. 57, pp. 6257-6265 y 4-dimetilaminopiridina (674 mg) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron trietilamina (3,8 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 13 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 90 a 80 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etil)(3-nitrofenil)carbamato de terc-butilo oleoso (B12, 1,0 g).

20

25

(8)

[Fórmula 69]



30

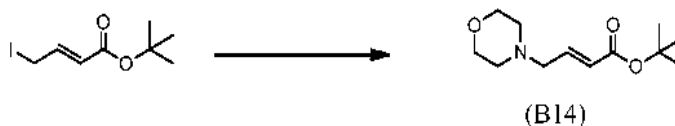
A una suspensión de paladio al 10%-carbono (500 mg) en metanol (4 ml), se añadió (2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etil)(3-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (B12, 500 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno. A la mezcla de reacción, se añadió metanol, el material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 75 a 70 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etil)(3-aminofenil)carbamato de terc-butilo (B13, 140 mg). EM m/z (M+H): 352,3

35

40

(9)

[Fórmula 70]

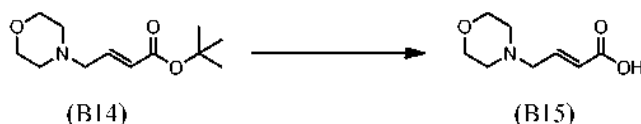


A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-yodocrotónico (310 mg) sintetizado de acuerdo con el método

45

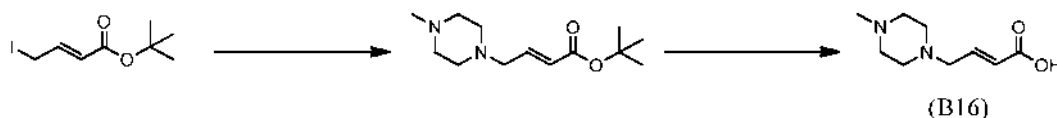
descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2005, vol. 48, pp. 1107-1131 en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió morfolina (200 μ l) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-morfolino-2-butenato de (E)-terc-butilo (B 14, 180 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 6,85-6,80 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,86-3,62 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 3,0Hz), 2,60-2,35 (4H, m), 1,51 (9H, s) (10)

10 [Fórmula 71]



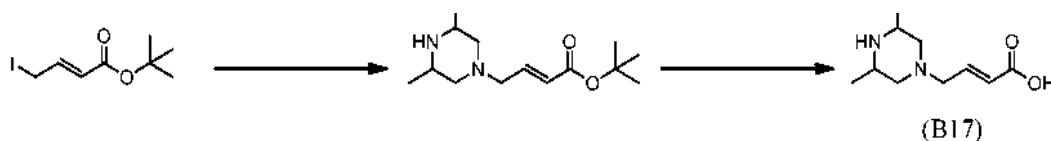
15 A 4-morfolino-2-butenato de (E)-terc-butilo (B14, 179 mg), se añadió ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora y 40 minutos a reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió tolueno a la mezcla y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió acetato de etilo. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con cloroformo y después se secó a presión reducida para obtener clorhidrato del ácido (E)-4-morfolino-2-butenico (B15) (134 mg). RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 6,89-6,84 (1H, m), 6,18 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,94-3,92 (4H, m), 3,16-2,92 (2H, m), 2,58-2,44 (4H, m) (11)

[Fórmula 72]



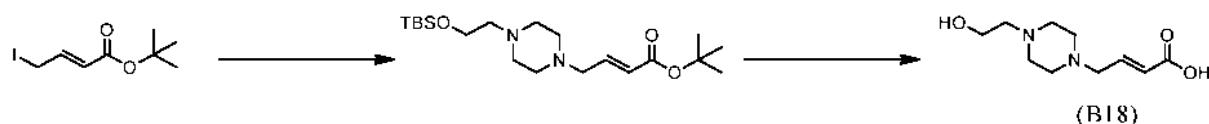
25 Usando N-metilpiperazina, se obtuvo clorhidrato del ácido (E)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-butenico (B16) de la misma manera que la del Ejemplo 5, (9) y el Ejemplo 5, (10).
 30 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 6,91-6,73 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,00-3,00 (10H, m), 2,82 (3H, s) (12)

[Fórmula 73]



35 Usando 2,6-dimetilpiperazina, se obtuvo clorhidrato del ácido (E)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-butenico (B17) se obtuvo de la misma manera que la del Ejemplo 5, (9) y el Ejemplo 5, (10). (13)

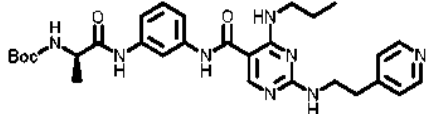
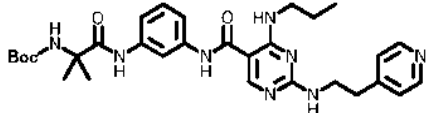
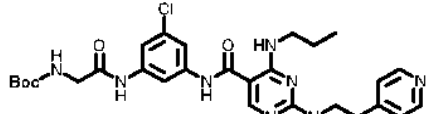
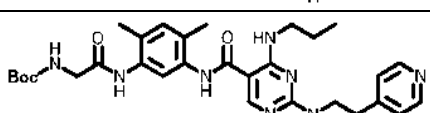
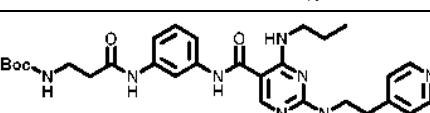
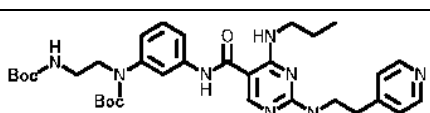
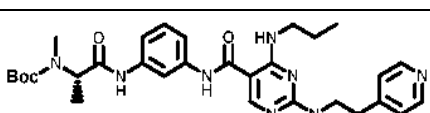
40 [Fórmula 74]



45 Usando 1-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)piperazina, se obtuvo clorhidrato del ácido (E)-4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)-2-butenico (B18) de la misma manera que la del Ejemplo 5, (9) y el Ejemplo 5, (10).
 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 6,87-6,82 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,51-3,17 (14H, m) (14)
 Usando ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3), Se obtuvieron los Intermedios (B19) a (B25) de la misma manera que la del Ejemplo 4, (2).

50

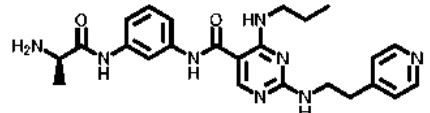
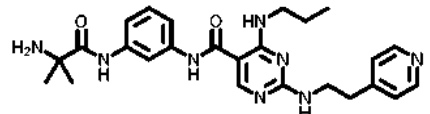
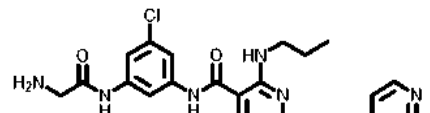
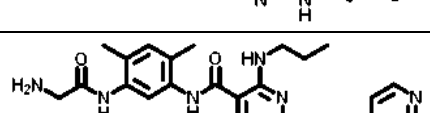
[Tabla 19]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
B19		EM m/z (M+H): 563,5
B20		EM m/z (M+H): 577,5
B21		-
B22		-
B23		-
B24		EM m/z (M+H): 635,5
B25		EM m/z (M+H): 577,3

(15) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (6), Se obtuvieron los Intermedios (B28) a (B34).

5

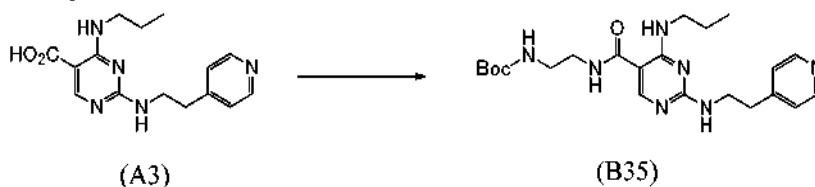
[Tabla 20]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
B28		-
B29		EM m/z (M+H): 477,3
B30		-
B31		-

B32		-
B33		EM m/z (M+H): 435,4
B34		EM m/z (M+H): 477,2

(16)

[Fórmula 75]



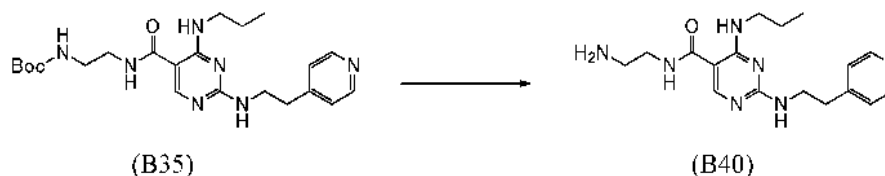
5

Usando ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3), se obtuvo (2(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)etil)carbamato de terc-butilo (B35) de la misma manera que la del Ejemplo 4, (4).

10 EM m/z (M+H): 444,3

(17)

[Fórmula 76]



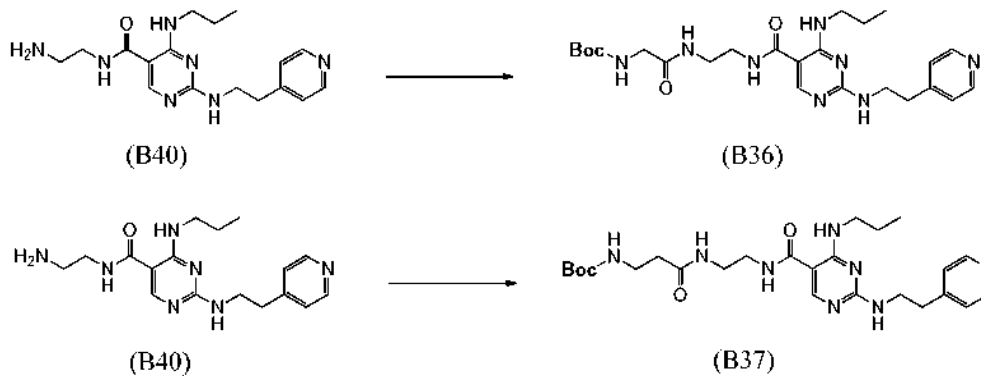
15

Usando (2-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)etil)carbamato de terc-butilo (B35), se obtuvo N-(2-aminoetil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (B40) de la misma manera que la del Ejemplo 4, (5).

EM m/z (M+H): 344,3

20 (18)

[Fórmula 77]

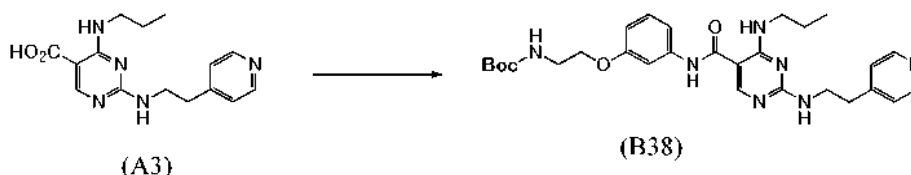


25 Usando N-(2-aminoetil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (B40), se obtuvieron (2-oxo-2-((2-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)etil)amino)etil)carbamato de terc-butilo

(B36) y (3-oxo-3-((2-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)etil)amino)propil)carbamato de terc-butilo (B37) de la misma manera que la del Ejemplo 4, (6).
(19)

5

[Fórmula 78]



10 Usando ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3), se obtuvo (2-(3-(4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamido)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (B38) de la misma manera que la del Ejemplo 4, (4).

(20) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (6), Se obtuvieron los Intermedios (B41) a (B44).

[Tabla 21]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
B41		-
B42		EM m/z (M+H): 415,3
B43		EM m/z (M+H): 436,3
B44		-

15

[Ejemplo 6]

De la misma manera que la del Ejemplo 1, (7) o el Ejemplo 1, (8), Se obtuvieron los Compuestos (2-3) a (2-29).

20

[Tabla 22]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
2-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,73 (1H, s a), 8,49 (2H, d, J = 3,0Hz), 8,29 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,42-7,34 (1H, m), 7,28-7,24 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,34 (1H, d, J = 16,2Hz), 6,18 (1H, dd, J = 16,8, 10,2Hz), 5,72 (1H, d, J = 10,2Hz), 4,64 (1H, d, J = 7,3Hz), 3,69 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,48-3,38 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 7,3Hz), 1,72-1,60 (2H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)
2-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 9,30 (1H, s), 8,65 (1H, s a), 8,49 (2H, d, J = 5,8Hz), 8,34-8,22 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,26-7,12 (4H, m), 6,53 (1H, s), 6,30 (1H, d, J = 17,2Hz), 6,14 (1H, dd, J = 17,2, 10,2Hz), 5,66 (1H, dd, J = 10,2, 1,7Hz), 5,55 (1H, s a), 3,70-3,60 (2H, m), 3,42 (2H, s a), 2,89 (2H, t, J = 7,3Hz), 1,68-1,58 (8H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)

2-5		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,47 (2H, dd, J = 4,3, 1,7Hz), 8,30 (1H, s), 7,62 (1H, t, J = 2,0Hz), 7,52 (1H, t, J = 1,7Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,22 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,35 (1H, dd, J = 17,0, 2,0Hz), 6,24 (1H, dd, J = 17,0, 10,0Hz), 5,74 (1H, dd, J = 10,0, 2,0Hz), 4,07 (2H, s), 3,69 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,45 (2H, s a), 2,96 (2H, t, J = 7,3Hz), 1,70-1,61 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
2-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,65 (1H, s a), 8,52 (2H, dd, J = 4,3, 1,7Hz), 8,35 (1H, s), 8,32 (1H, s a), 7,93 (1H, s a), 7,83 (1H, s a), 7,15 (2H, d, J = 5,9Hz), 7,03 (1H, s a), 7,00 (1H, s), 6,35 (1H, dd, J = 17,0, 2,0Hz), 6,18 (1H, dd, J = 17,0, 10,0Hz), 5,70 (1H, dd, J = 10,0, 2,0Hz), 5,36 (1H, s a), 4,08 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,69 (2H, c, J = 6,8Hz), 3,42 (2H, a), 2,92 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,16 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,68-1,58 (2H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 23]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
2-7		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,41-8,39 (3H, m), 7,91 (1H, s), 7,31-7,24 (5H, m), 6,23-6,19 (2H, m), 5,64 (1H, dd, J = 7,3, 4,6Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,45 (2H, s), 2,99 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,69-2,60 (2H, m), 1,68-1,63 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)
2-8		EM m/z [M+H]: 489,3
2-9		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,42-8,39 (3H, m), 7,91-7,90 (1H, m), 7,34-7,22 (5H, m), 6,81 (1H, dt, J = 15,9, 6,6Hz), 6,19 (1H, d, J = 15,9Hz), 4,10-4,07 (2H, m), 3,68 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,47-3,43 (2H, m), 3,14 (2H, d, J = 6,6Hz), 2,99 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,28 (6H, s), 1,67-1,62 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
2-10		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,42-8,39 (3H, m), 7,92-7,89 (1H, m), 7,34-7,08 (5H, m), 6,78-6,73 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 15,2Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,49-3,46 (2H, m), 3,09 (2H, d, J = 6,6Hz), 2,98 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,62 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,24 (6H, s), 1,67-1,62 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)
2-11		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 9,55 (1H, s a), 8,68 (1H, s a), 8,53 (2H, d, J = 4,6Hz), 8,25 (1H, s a), 7,80 (1H, s a), 7,70 (1H, s a), 7,31-7,22 (5H, m), 6,90-6,87 (1H, m), 6,00 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,94 (1H, s a), 5,26 (1H, s a), 3,71-3,69 (2H, m), 3,49-3,44 (2H, m), 3,07 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,95-2,90 (2H, m), 2,26 (6H, s), 1,67 (6H, s), 1,64-1,63 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 24]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
2-12		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,89 (1H, s), 8,66 (1H, s a), 8,51 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,22 (1H, s a), 8,08 (1H, s a), 7,79 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,26-7,12 (4H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,64 (1H, s a), 5,29 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,67 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,43 (2H, s a), 3,09 (2H, d, J = 4,6Hz), 3,03 (3H, s), 2,91 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,26 (6H, s), 1,70-1,58 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz)
2-13		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,42-8,39 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 3,3Hz), 7,34-7,22 (5H, m), 6,80 (1H, dt, J = 15,4, 6,4Hz), 6,22 (1H, d, J = 15,9Hz), 4,08 (2H, s), 3,70-3,67 (6H, m), 3,43-3,38 (2H, m), 3,17 (2H, d, J = 6,6Hz), 2,99 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,49-2,48 (4H, m), 1,67-1,63 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
2-14		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 9,29 (1H, s a), 8,67 (2H, s a), 8,48-8,45 (2H, m), 8,38 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,37-7,18 (5H, m), 6,84-6,82 (1H, m), 6,01 (1H, d, J = 15,9Hz), 5,78 (1H, s a), 5,36 (1H, s a), 4,08 (2H, s a), 3,66 (2H, s a), 3,41 (2H, s a), 3,07-3,06 (2H, m), 2,91-2,87 (2H, m), 2,45-2,41 (4H, m), 2,25 (3H, s), 1,99-1,96 (4H, m), 1,63 (2H, s a), 0,96-0,90 (3H, m)
2-15		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,41-8,40 (3H, m), 7,91-7,90 (1H, m), 7,34-7,22 (5H, m), 6,81 (1H, dt, J = 15,6, 6,4Hz), 6,21 (1H, d, J = 15,9Hz), 4,08 (2H, s), 3,70-3,61 (2H, m), 3,48-3,41 (2H, m), 3,16 (2H, d, J = 6,4Hz), 2,94-2,87 (6H, m), 1,71-1,59 (4H, m), 1,06 (6H, d, J = 6,6Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 25]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
2-16		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,42-8,40 (3H, m), 7,91-7,88 (1H, m), 7,32-7,28 (5H, m), 6,83-6,78 (1H, m), 6,21 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,07-4,06 (2H, m), 3,65-3,60 (4H, m), 3,44 (2H, s a), 3,19-3,17 (2H, m), 3,01-2,97 (2H, m), 2,88-2,54 (10H, m), 1,66-1,63 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 14,5Hz)
2-17*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,75 (1H, s a), 8,50 (2H, dd, J = 4,3, 1,7Hz), 7,99 (1H, s a), 7,15 (3H, d, J = 5,9Hz), 6,79 (1H, s a), 6,29 (1H, dd, J = 17,0, 2,0Hz), 6,11 (1H, dd, J = 17,0, 10,0Hz), 5,81 (1H, s a), 5,64 (1H, dd, J = 10,0, 2,0Hz), 3,67 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,54 (4H, s a), 3,48-3,38 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,70-1,58 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)

2-18		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,76 (1H, s a), 8,48 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,15 (1H, s), 7,51 (1H, s a), 7,31 (1H, s a), 7,22 (1H, s a), 7,13 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,31-6,11 (2H, m), 5,78 (1H, s a), 5,65 (1H, dd, J = 9,9, 2,0Hz), 3,95 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,66 (2H, c, J = 6,9Hz), 3,46-3,39 (4H, m), 2,90 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,06-2,04 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)
2-19		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,79 (1H, s a), 8,49 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,16 (1H, s), 7,36 (1H, s a), 7,15 (3H, t, J = 5,9Hz), 6,96 (1H, s a), 6,25-6,02 (2H, m), 5,81 (1H, s a), 5,58 (1H, d, J = 9,9Hz), 3,68 (2H, d, J = 6,9Hz), 3,57 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,51-3,38 (4H, m), 2,92 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,46 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,13 (2H, s), 1,68-1,60 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)
2-20		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,64 (1H, s a), 8,52 (3H, d, J = 5,9Hz), 8,20 (1H, s a), 7,76 (1H, s a), 7,29-7,23 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 5,9Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,29-6,14 (2H, m), 5,67 (1H, d, J = 9,9Hz), 5,41 (1H, s a), 4,09 (2H, t, J = 5,0Hz), 3,78-3,67 (4H, m), 3,47-3,44 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,71-1,64 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 26]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
2-21		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,79 (1H, s a), 8,51 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,20 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 5,9Hz), 7,13 (1H, s a), 6,37 (1H, s a), 6,34-6,08 (2H, m), 5,67 (1H, d, J = 9,9Hz), 5,58 (1H, s a), 3,68 (2H, c, J = 6,9Hz), 3,45-3,38 (4H, m), 2,92 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,04 (2H, t, J = 3,0Hz), 1,77-1,59 (4H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
2-23		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,51 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,20 (1H, s a), 7,15 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,63 (1H, dd, J = 16,5, 10,6Hz), 6,37 (1H, dd, J = 16,8, 1,7Hz), 5,77 (1H, dd, J = 10,6, 2,0Hz), 4,06 (2H, s), 3,67 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,46-3,28 (6H, m), 3,21 (3H, s), 2,92 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,74-1,60 (4H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)
2-24		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,78 (1H, s a), 8,51 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,21 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 5,9Hz), 7,05 (2H, s a), 6,92-6,81 (1H, m), 6,73 (1H, s a), 6,04 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,41 (1H, s a), 4,00 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,72-3,68 (2H, m), 3,50-3,32 (6H, m), 3,06 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,24 (6H, s), 1,90 (2H, s a), 1,73-1,59 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)
2-25*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,93-8,87 (1H, m), 8,42 (2H, dd, J = 3,6, 1,2Hz), 8,40 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,42-7,13 (7H, m), 6,44 (1H, dd, J = 12,6, 7,5Hz), 6,36 (1H, dd, J = 12,6, 1,5Hz), 5,77 (1H, dd, J = 7,2, 1,5Hz), 3,70 (2H, t, J = 5,1Hz), 3,56-3,38 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 5,1Hz), 1,74-1,56 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 5,7Hz)

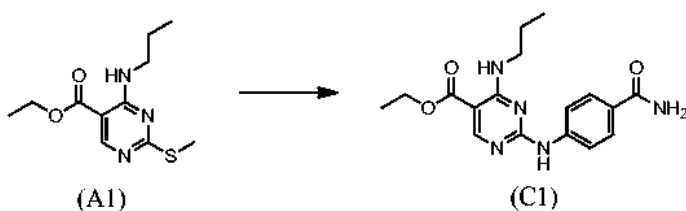
[Tabla 27]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
2-26*		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,11 (1H, s), 8,98-8,84 (1H, m), 8,76-8,62 (1H, m), 8,45 (2H, dd, J = 4,5, 1,8Hz), 8,42 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,53 (1H, s), 7,34-7,21 (4H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,41 (1H, dd, J = 16,8, 9,9 Hz), 6,25 (1H, dd, J = 17,1, 2,1 Hz), 5,73 (1H, dd, J = 9,9, 2,1Hz), 4,37 (2H, d, J = 4,8Hz), 3,60-3,41 (2H, m), 3,44-3,26 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,2Hz), 0,88 (3H, t, J = 7,5Hz)
2-27*		EM m/z (M+H): 517,2
2-28*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,47-8,37 (3H, m), 8,23 (1H, s), 8,28-8,10 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,50-6,34 (2H, m), 5,81 (1H, dd, J = 8,4, 3,5Hz), 3,70 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,53-3,41 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,1Hz), 1,74-1,56 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
2-29*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,40 (2H, dd, J = 4,6, 1,7Hz), 8,21 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 8,3, 0,9Hz), 7,39-7,16 (5H, m), 6,33 (1H, dd, J = 17,1, 9,6Hz), 6,26 (1H, dd, J = 16,8, 2,3Hz), 5,69 (1H, dd, J = 9,6, 2,3Hz), 4,64-4,56 (1H, m), 4,38 (2H, s), 4,13 (2H, s), 3,65 (2H, t, J = 7,1Hz), 3,48-3,36 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 7,1Hz), 1,71-1,56 (2H, m), 0,96 (3H, J = 7,8 Hz)

[Ejemplo 7]

5 (1)

[Fórmula 79]



10

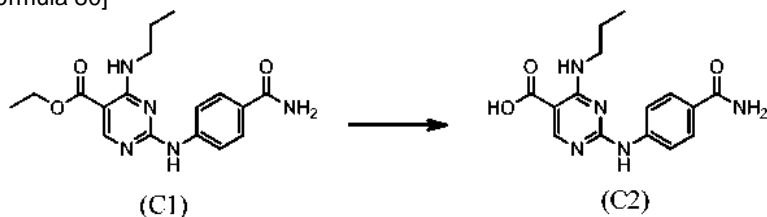
A una solución de éster etílico del ácido 2-(metilthio)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (A1, 7,0 g) en cloroformo (100 ml), se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (del 70 al 75 % en peso, 13,5 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloroformo a la mezcla. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en N-metilpirrolidona (100 ml), se añadieron 4-aminobenzamida (5,3 g) y ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (19,1 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua enfriada con hielo. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener 2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (C1, 8,1 g) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 344,2

(2)

25

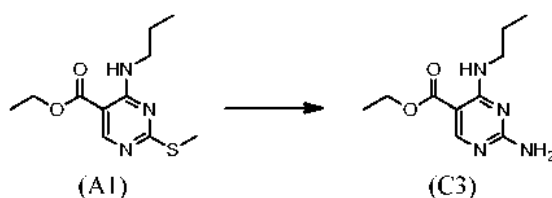
[Fórmula 80]



5 A una solución de 2-((4-carbamoylphenyl)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (C1, 8,0 g) en tetrahidrofurano (240 ml) y metanol (240 ml), se añadieron agua (40 ml) e hidróxido sódico acuoso 5,0 mol/l (48 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo, después se añadió ácido clorhídrico acuoso 12 mol/l a la mezcla hasta que el pH de la mezcla se volvió 2, y la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (2000 ml). El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener ácido 2-((4-carbamoylphenyl)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (C2, 4,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

10 (3)

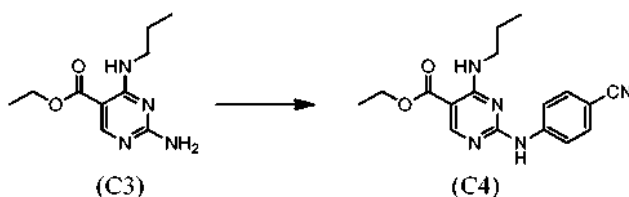
[Fórmula 81]



15 A una solución de éster etílico del ácido 2-(metiltio)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (A1, 11,7 g) en N-metilpirrolidona (90 ml), se añadió ácido metacloroperbenzoico (del 70 al 75 % en peso, 20,8 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (23,9 ml) y amoníaco acuoso al 10 % (60,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml). El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener 2-amino-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (C3, 8,0 g). EM m/z (M+H): 225,1

20 (4)

[Fórmula 82]

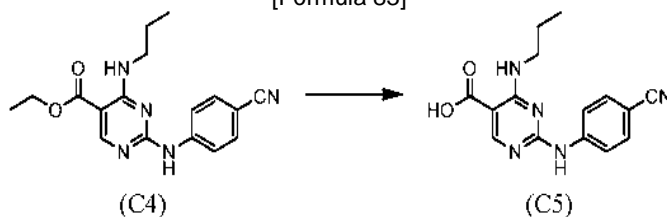


30 A una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,14 g) y 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno (1,45 g) en 1,4-dioxano (150 ml), se añadieron 2-amino-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (C3, 5,61 g), 4-bromobenzonitrilo (6,83 g) y carbonato de cesio (24,40 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 11 horas y 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después se añadieron ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió acetato de etilo y el material sólido se recogió por filtración para obtener 2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (C4, 2,68 g).

35 EM m/z (M+H): 326,1

40 (5)

[Fórmula 83]

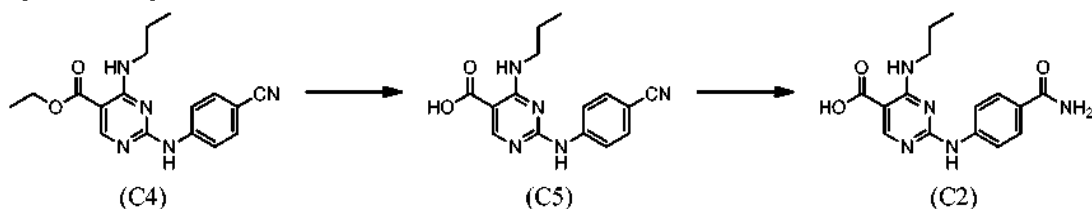


A una solución de 2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (C4, 0,90 g) en etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 2,0 mol/l (2,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l a la mezcla de reacción hasta que la mezcla se volvió ácida. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener ácido 2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (C5, 738 mg).

EM m/z (M+H): 298,2

(6)

[Fórmula 84]

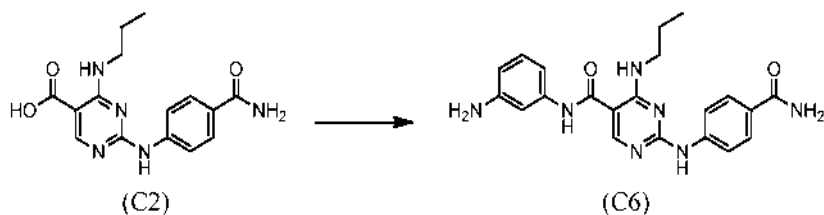


A una solución de 2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (C4, 800 mg) en tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (25 ml), se añadieron agua (2 ml) e hidróxido sódico acuoso 4,0 mol/l (8 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 55 °C durante 1 hora y 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 35 % (8 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico acuoso 3,0 mol/l hasta que la mezcla de reacción se neutralizó. El material sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (C2, 500 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 316,2

(7)

[Fórmula 85]

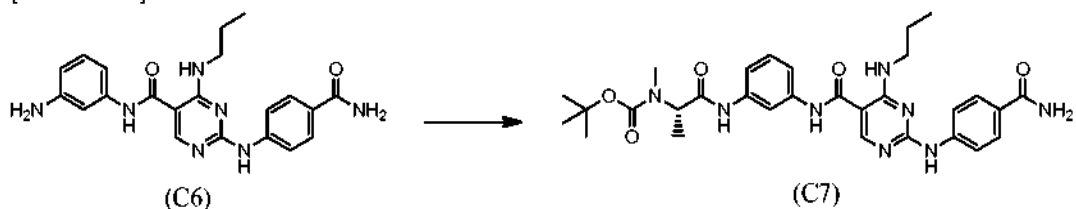


A ácido 2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (C2, 400 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (970 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (780 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (430 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió 1,3-fenilendiamina (418 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 95 % de acetato de etilo/5 % de metanol) para obtener N-(3-aminofenil)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (C6, 272 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 406,2

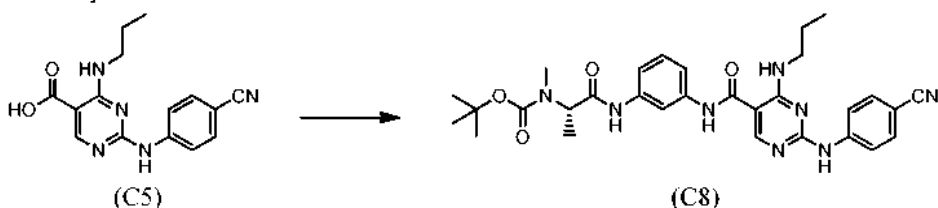
(8)

[Fórmula 86]



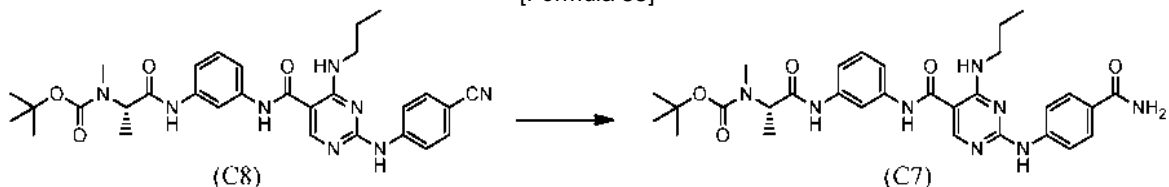
- 5 A N-(3-aminofenil)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (C6, 272 mg), N-Boc-N-metil-L-alanina (164 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (515 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (411 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (228 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 98 a 95 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (1-((3-(2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (C7, 339 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- 10
- 15 EM m/z (M+H): 591,3
(9)

[Fórmula 87]



- 20 A ácido 2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (C5, 297 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (383 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (270 mg), se añadió N,N-dimetilformamida (7,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora y 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (697 μ l) y (1-((3-aminofenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (B9, 323 mg) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó adicionalmente a 50 °C durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 40 a 10 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (1-((3-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (C8, 325 mg).
- 25
- 30 EM m/z (M+H): 573,3
(10)
- 35

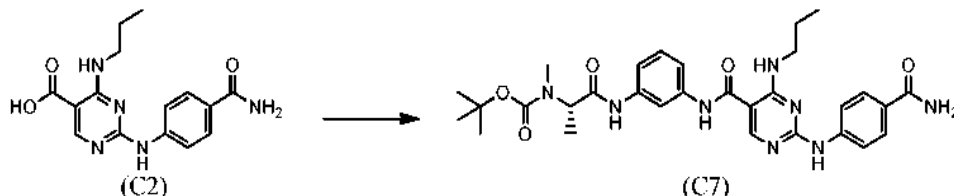
[Fórmula 88]



- 40 A una solución de (1-((3-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (C8, 173 mg) en etanol (4 ml) y dimetilsulfóxido (2 ml), se añadieron hidróxido sódico acuoso 2,0 mol/l (0,45 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 35 % (87 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió agua (15 ml). El material sólido se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con agua y acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener (1-((3-(2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (C7, 102
- 45

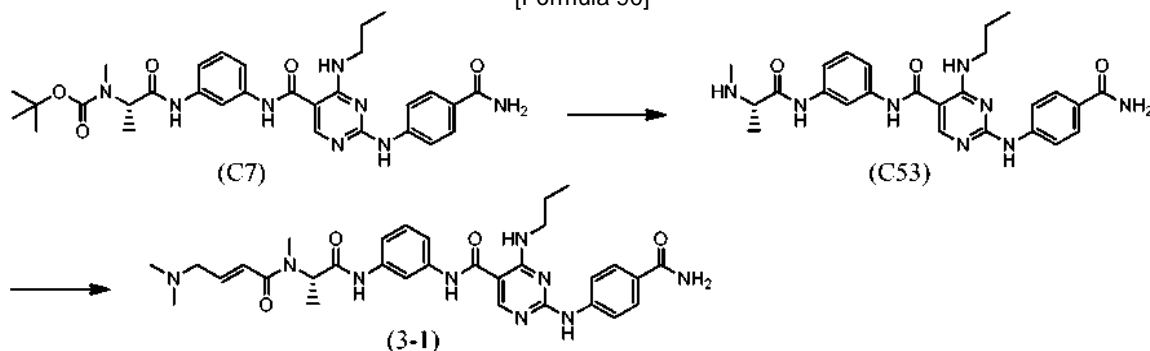
mg) en forma de un sólido de color blanco.
EM m/z (M+H): 591,3
(11)

5 [Fórmula 89]



Usando ácido 2-((4-carbamoylphenyl)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (C2) y (1-((3-(2-((4-carbamoylphenyl)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (B9), se obtuvo (1-((3-(2-((4-carbamoylphenyl)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (C7) en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del Ejemplo 7, (9).
EM m/z (M+H): 591,3
(12)

15 [Fórmula 90]

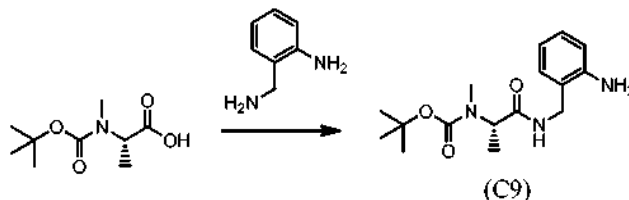


Usando (1-((3-(2-((4-carbamoylphenyl)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (C7), se obtuvo (S,E)-2-((4-carbamoylphenyl)amino)-N-(3-(2-(4-(dimethylamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (3-1) en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del Ejemplo 1, (6) y el Ejemplo 1, (8).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,02 (1H, s), 9,95 (1H, s), 9,88 (1H, s), 8,83 (1H, s a), 8,72 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,86-7,78 (3H, m), 7,36-7,14 (4H, m), 6,70-6,52 (2H, m), 5,14-5,06 (1H, m), 3,52-3,42 (2H, m), 3,08-3,02 (5H, m), 2,15 (6H, s), 1,72-1,58 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Ejemplo 8]

(1)

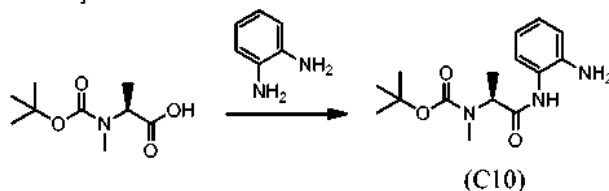
30 [Fórmula 91]



A una solución de N-Boc-N-metil-L-alanina (200 mg), 2-aminobencilamina (240 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (755 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (603 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (355 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 9 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 75 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (1-((2-aminobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo oleoso (C9, 47 mg).

EM m/z (M+H): 308,2
(2)

[Fórmula 92]



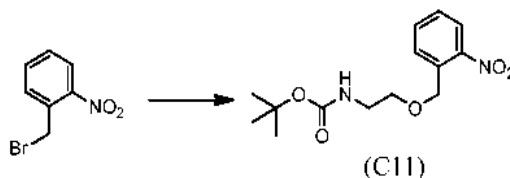
5

Usando 1,2-fenilenodiamina, se obtuvo (1-((2-aminofenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (C10) de la misma manera que la del Ejemplo 8, (1).

EM m/z (M+H): 294,2
(3)

10

[Fórmula 93]



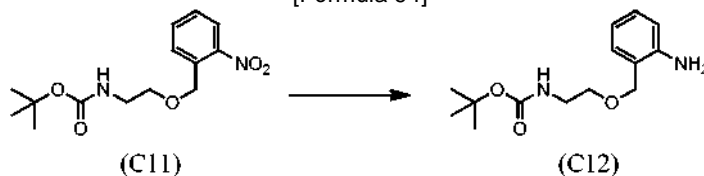
15 A una solución de N-Boc-etanolamina (477 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió hidruro sódico (118 mg, 60 % en peso) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción, se añadió bromuro de 2-nitrobenzilo (500 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 80 a 70 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-((2-nitrobenzyl)oxi)etil)carbamato de terc-butilo oleoso (C11, 154 mg).

20

25

(4)

[Fórmula 94]

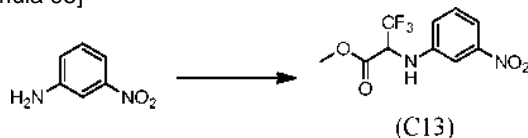


30 A una solución de (2-((2-nitrobenzyl)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (C11, 154 mg) en etanol (5 ml) y agua (1 ml), se añadieron polvo de hierro (174 mg) y cloruro de amonio (167 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, 75 % de hexano/25 % de acetato de etilo) para obtener (2-((2-aminobenzil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo oleoso (C12, 60 mg).

35

EM m/z (M+H): 267,2
(5)

[Fórmula 95]



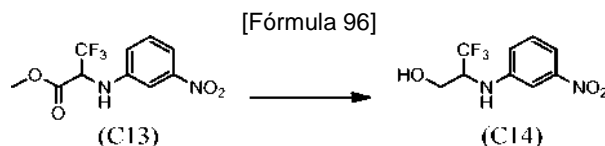
40

A una solución de trifluoropiruvato de metilo (500 mg) y 3-nitroanilina (442 mg) en cloruro de metileno (32 ml), se añadió tetracloruro de titanio (350 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,35 g) a temperatura ambiente y la

mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 20 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 3,3,3-trifluoro-2-((3-nitrofenil)amino)propanoato de metilo (C13, 391 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,13 (1H, dt), 7,81 (1H, t), 7,59 (1H, t), 7,28-7,23 (1H, m), 3,78 (3H, s)

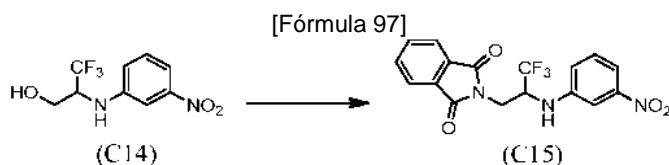
(6)



A una solución de 3,3,3-trifluoro-2-((3-nitrofenil)amino)propanoato de metilo (C13, 297 mg) en etanol (10 ml), se añadió borohidruro sódico (121 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 3,3,3-trifluoro-2-((3-nitrofenil)amino)propan-1-ol (C14, 197 mg).

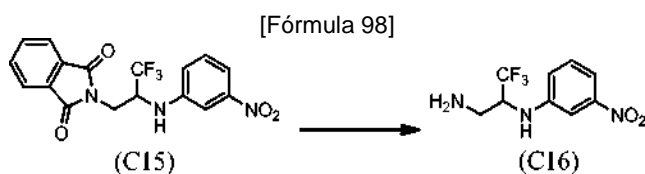
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,65 (1H, dd), 7,55 (1H, t), 7,35 (1H, t), 7,01 (1H, dd), 4,16-3,90 (3H, m)

(7)



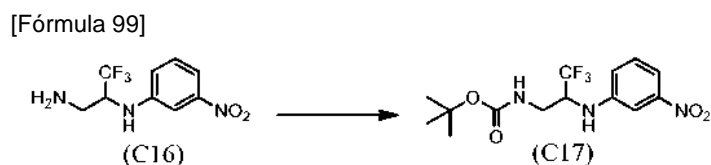
A una solución de 3,3,3-trifluoro-2-((3-nitrofenil)amino)propan-1-ol (C14, 171 mg), ftalimida (201 mg) y trifetilfosfina (305 mg) en tetrahidrofurano (7 ml), se añadió una solución al 40 % de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (526 μl) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 70 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-(3,3,3-trifluoro-2-((3-nitrofenil)amino)propil)isoindolin-1,3-diona (C15, 209 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,90-7,69 (4H, m), 7,50 (1H, dd), 7,43 (1H, t), 7,22 (1H, t), 6,90 (1H, dd), 4,50-4,35 (1H, m), 4,19-4,00 (2H, m)

(8)



A una solución de 2-(3,3,3-trifluoro-2-((3-nitrofenil)amino)propil)isoindolin-1,3-diona (C15, 209 mg) en etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (132 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 19 horas. El material insoluble se retiró por filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 3,3,3-trifluoro- N^2 -(3-nitrofenil)propano-1,2-diamina (C16, 106 mg).

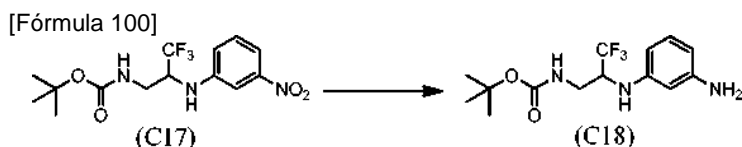
(9)



A una solución de 3,3,3-trifluoro- N^2 -(3-nitrofenil)propano-1,2-diamina (C16, 106 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadieron trietilamina (90 μl) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (140 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (3,3,3-trifluoro-2-((3-nitrofenil)amino)propil)carbamato de *tert*-

butilo (C17, 202 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,63 (1H, dd), 7,50 (1H, t), 7,32 (1H, t), 6,96 (1H, dd), 4,98-4,76 (1H, m), 3,68-3,44 (2H, m), 1,55 (9H, s)
(10)

5

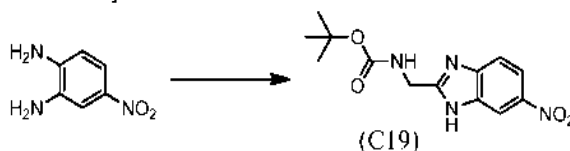


A paladio al 10 %-carbono (50 mg) y formiato amónico (135 mg), se añadió una solución de (3,3,3-trifluoro-2-((3-nitrofenil)amino)propil)carbamato de terc-butilo (C17, 100 mg) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (2-((3-aminofenil)amino)-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo (C18, 45 mg).

10

EM m/z (M+H): 320,1
(11)

[Fórmula 101]



20

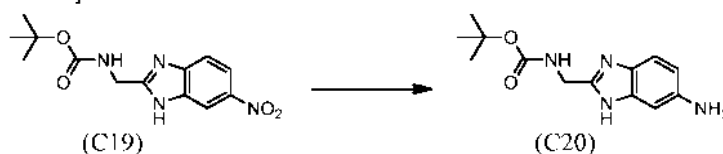
A una solución de N-Boc-glicina (571 mg) en tetrahidrofurano (16 ml), se añadieron cloroformiato de isobutilo (428 μl) y N-metilmorfolina (358 μl) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió 4-nitro-1,2-fenilendiamina (500 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió ácido acético (16 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (C19, 782 mg).

25

30

EM m/z (M+H): 293,1
(12)

[Fórmula 102]



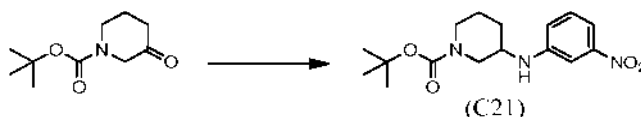
35

A paladio al 10 %-carbono (50 mg) y formiato amónico (228 mg), se añadió una solución de ((6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (C19, 106 mg) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener ((6-amino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (C20, 100 mg).

40

EM m/z (M+H): 263,2
(13)

[Fórmula 103]

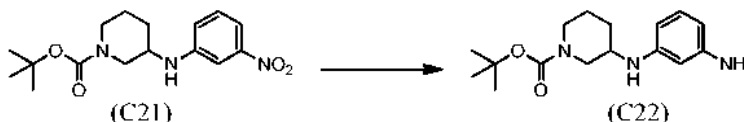


A una solución de 1-Boc-3-piperidinona (256 mg) y 3-nitroanilina (190 mg) en cloruro de metileno (7 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (438 mg) y ácido acético (80 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 3-((3-nitrofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (C21, 229 mg).

EM m/z (M+H): 322,1

(14)

[Fórmula 104]

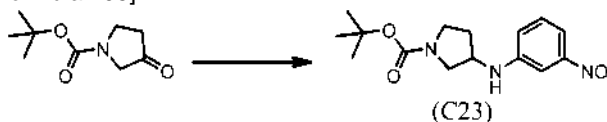


A paladio al 10 %-carbono (100 mg), se añadió una solución de 3-((3-nitrofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (C21, 229 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 3-((3-aminofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (C22, 211 mg).

EM m/z (M+H): 292,2

(15)

[Fórmula 105]



A una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-3-pirrolidinona (220 mg) y 3-nitroanilina (164 mg) en cloruro de metileno (3 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (375 mg) y ácido acético (67 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 3-((3-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (C23, 210 mg).

(16)

[Fórmula 106]

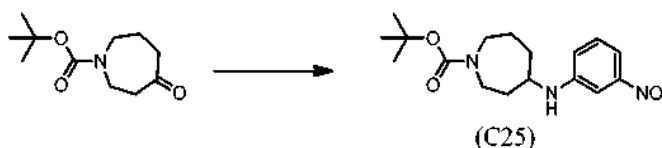


A paladio al 10 %-carbono (100 mg), se añadió una solución de 3-((3-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (C23, 210 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 3-((3-aminofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (C24, 231 mg).

EM m/z (M+H): 278,2

(17)

[Fórmula 107]



A una solución de N-Boc-hexahidro-1H-azepin-4-ona (141 mg) y 3-nitroanilina (91 mg) en cloruro de metileno (3 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (210 mg) y ácido acético (38 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se

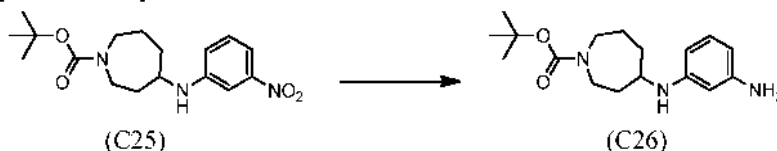
agitó a la misma temperatura durante 10 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 30 % de hexano en acetato

5 de etilo) para obtener 4-((3-nitrofenil)amino)azepano-1-carboxilato de terc-butilo (C25, 157 mg).

EM m/z (M+H): 336,2

(18)

[Fórmula 108]



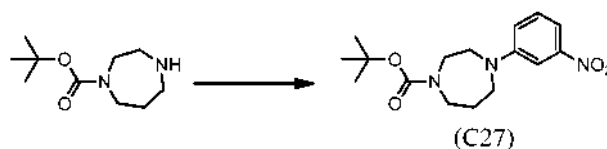
10

A paladio al 10 %-carbono (30 mg), se añadió una solución de 4-((3-nitrofenil)amino)azepano-1-carboxilato de terc-butilo (C25, 78 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración a

15 través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-((3-aminofenil)amino)azepano-1-carboxilato de terc-butilo (C26, 64 mg).

(19)

[Fórmula 109]



20

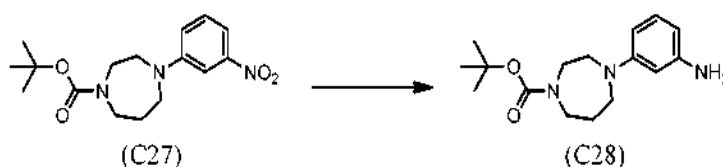
A una solución de 1-Boc-hexahidro-1,4-diazepina (150 mg), 3-bromonitrobenzoceno (125 mg) y carbonato de cesio (507 mg) en 1,4-dioxano (3 ml), se añadió bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio (II) (26 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

25 ambiente y después se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 70 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 4-(3-nitrofenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (C27, 15 mg).

EM m/z (M+H): 322,1

30 (20)

[Fórmula 110]

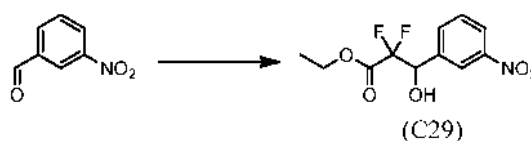


35 A paladio al 10 %-carbono (10 mg), se añadió una solución de 4-(3-nitrofenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (C27, 15 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración a

40 EM m/z (M+H): 292,2

(21)

[Fórmula 111]



45

A una suspensión de cinc (962 mg) en tetrahidrofurano (25 ml), se añadieron cloruro de trimetilsililo (1 gota) y bromodifluoroacetato de etilo (2,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 minutos a reflujo con

calentamiento. A la mezcla de reacción, se añadió 3-nitrobenzaldehído (695 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 60 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(3-nitrofenil)propanoato de etilo (C29, 1,02 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37-8,34 (1H, s a), 8,28-8,24 (1H, m), 7,84-7,78 (1H, m), 7,60 (1H, t), 5,38-5,27 (1H, m), 7,36 (2H, c), 1,34 (3H, t) (22)

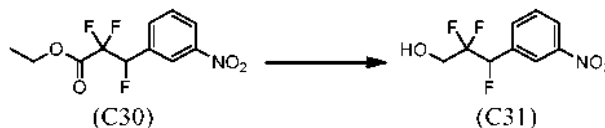
[Fórmula 112]



A una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(3-nitrofenil)propanoato de etilo (C29, 1,02 g) en cloruro de metileno (22 ml), se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (1,6 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propanoato de etilo (C30, 1,19 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,36 (2H, m), 7,81-7,77 (1H, m), 7,69-7,62 (1H, m), 6,05-5,82 (1H, m), 4,41 (2H, c), 1,38 (3H, t) (23)

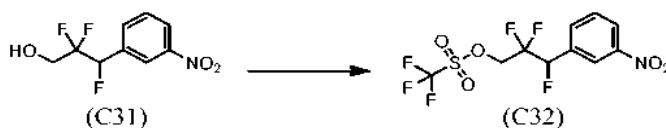
[Fórmula 113]



A una solución de 2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propanoato de etilo (C30, 1,19 g) en etanol (43 ml), se añadió borohidruro sódico (811 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 40 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propan-1-ol (C31, 829 mg).

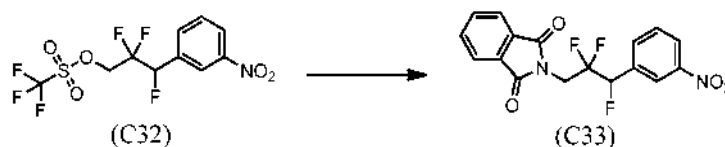
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,36-8,28 (2H, m), 7,82-7,77 (1H, m), 7,64 (1H, t), 5,98-5,74 (1H, m), 4,19-3,84 (2H, m) (24)

[Fórmula 114]



A una suspensión de 2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propan-1-ol (C31, 500 mg), sulfato sódico anhidro (500 mg) y piridina (256 μl) en cloruro de metileno (20 ml), se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (521 μl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron ácido cítrico acuoso al 10 % y cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener trifluorometanosulfonato de 2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propilo (C32, 709 mg).

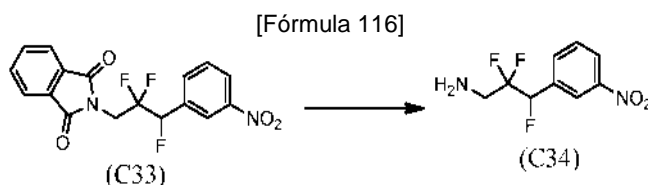
[Fórmula 115]



A trifluorometanosulfonato de 2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propilo (C32, 709 mg) y ftalimida potásica (1,07 g), se añadió N-metilpirrolidona (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 30 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-(2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propil)isoindolin-1,3-diona (C33, 531 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37-8,27 (2H, m), 7,95-7,75 (5H, m), 7,63 (1H, t), 5,98-5,62 (1H, m), 4,41-4,26 (2H, m) (26)

10

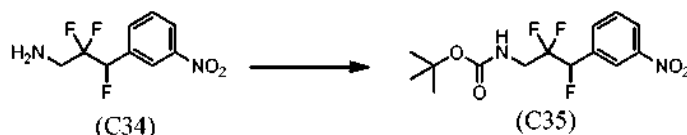


A una solución de 2-(2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propil)isoindolin-1,3-diona (C33, 531 mg) en etanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (349 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. El material insoluble se retiró por filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propan-1-amina (C34, 224 mg).

(27)

20

[Fórmula 117]



A una solución de 2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propan-1-amina (C34, 224 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron trietilamina (200 µl) y dicarbonato de di-terc-butilo (313 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propil)carbamato de terc-butilo (C35, 182 mg).

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,33-8,27 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,63 (1H, t), 5,78-5,54 (1H, m), 3,96-3,58 (2H, m), 1,47 (9H, s) (28)

30

[Fórmula 118]



35

A paladio al 10 %-carbono (40 mg), se añadió una solución de (2,2,3-trifluoro-3-(3-nitrofenil)propil)carbamato de terc-butilo (C35, 80 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (3-(3-aminofenil)-2,2,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo (C36, 88 mg).

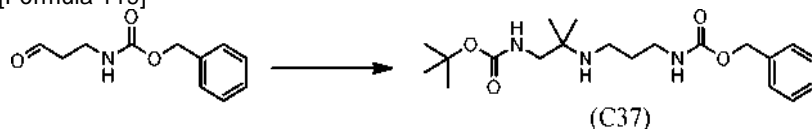
40

EM m/z (M+H): 305,1 (29)

(29)

45

[Fórmula 119]

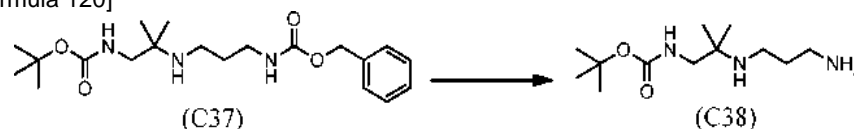


A una solución de (2-amino-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (50 mg) y 3-((benciloxicarbonil)amino)propionaldehído (60 mg) en cloruro de metileno (3 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro

sódico (83 mg) y ácido acético (15 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-((3-((benciloxicarbonil)amino)propil)amino)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (C37, 93 mg).

EM m/z (M+H): 380,3
(30)

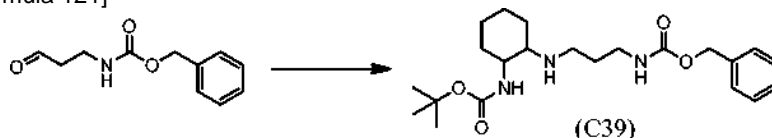
[Fórmula 120]



A paladio al 10 %-carbono (50 mg), se añadió una solución de 2-((3-((benciloxicarbonil)amino)propil)amino)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (C37, 93 mg) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2-((3-aminopropil)amino)-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (C38, 56 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,06 (2H, d), 2,80 (2H, t), 2,60 (2H, t), 1,68-1,55 (2H, m), 1,06 (6H, s)
(31)

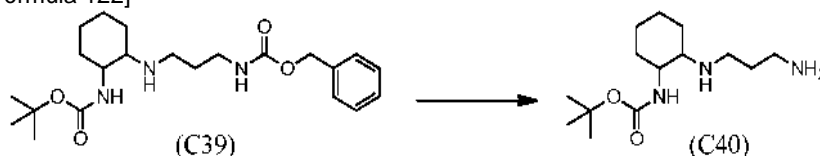
[Fórmula 121]



A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-1,2-ciclohexanodiamina (200 mg) y 3-((benciloxicarbonil)amino)propionaldehído (65 mg) en cloruro de metileno (4 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (133 mg) y ácido acético (18 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-((3-((benciloxicarbonil)amino)propil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (C39, 137 mg).

EM m/z (M+H): 406,3
(32)

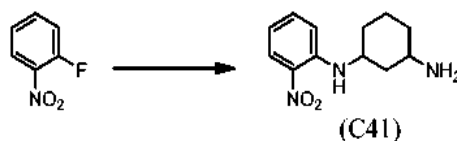
[Fórmula 122]



A paladio al 10 %-carbono (50 mg), se añadió una solución de 2-((3-((benciloxicarbonil)amino)propil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (C39, 137 mg) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2-((3-aminopropil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (C40, 101 mg).

(33)

[Fórmula 123]



A una suspensión de 2-fluoronitrobenceno (197 mg) y carbonato potásico (193 mg) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-ciclohexanodiamina (480 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 horas y 30 minutos a

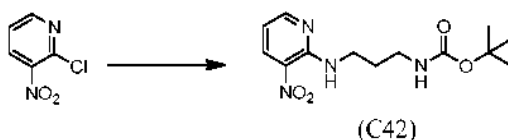
reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 80 % acetato de etilo en metanol) para

5 obtener N¹-(2-nitrofenil)ciclohexano-1,3-diamina (C41, 162 mg).

EM m/z (M+H): 236,1

(34)

[Fórmula 124]



10

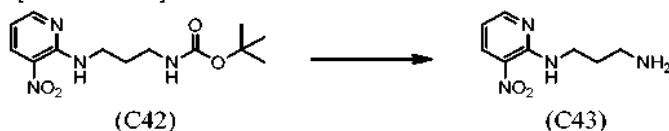
A 2-cloro-3-nitropiridina (92 mg), (3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (102 mg) y carbonato potásico (161 mg), se añadió acetonitrilo (1,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (3-((3-nitropiridin-2-il)amino)propil)carbamato de terc-butilo (C42, 186 mg).

EM m/z (M+H): 297,2

(35)

20

[Fórmula 125]



A (3-((3-nitropiridin-2-il)amino)propil)carbamato de terc-butilo (C42, 53 mg), se añadieron una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en dioxano (2 ml) y agua (100 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió éter diisopropílico, el disolvente se retiró por decantación y después el residuo se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de N¹-(3-nitropiridin-2-il)propano-1,3-diamina (C43) (113 mg).

EM m/z (M+H): 197,1

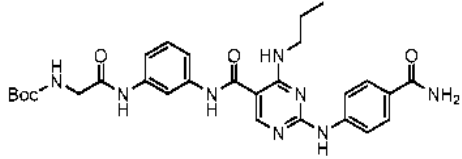
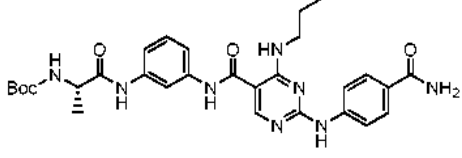
30 (36) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (4) o el Ejemplo 7, (9), Se obtuvieron los Intermedios (C44) a (C46).

[Tabla 28]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C44		-
C45		-
C46		EM m/z (M+H): 559,3

35 (37) Usando los Intermedios (C45) y (C46), se obtuvieron los Intermedios (C47) y (C48) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (10).

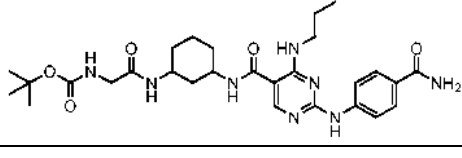
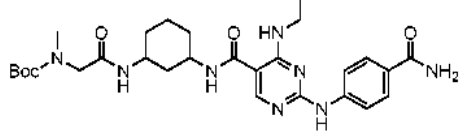
[Tabla 29]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C47		EM m/z (M+H): 563,3
C48		EM m/z (M+H): 577,3

(38) Usando Los intermedios (C44), se obtuvieron los Intermedios (C49) y (C50) de la misma manera que la del Ejemplo 1, (5).

5

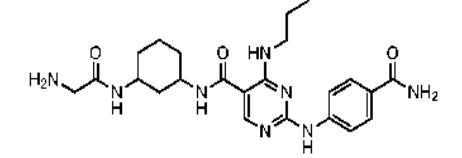
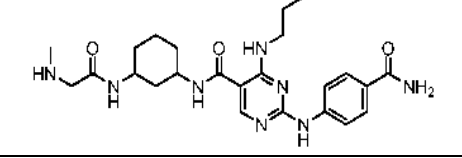
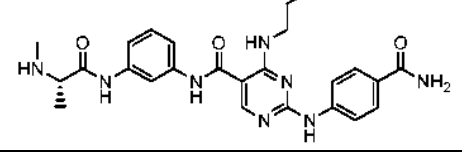
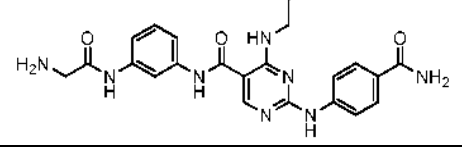
[Tabla 30]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C49		-
C50		EM m/z (M+H): 583,4

(39) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (6), Se obtuvieron los Intermedios (C51) a (C55).

10

[Tabla 31]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C51		EM m/z (M+H): 469,3
C52		EM m/z (M+H): 483,3
C53		EM m/z (M+H): 491,3
C54		-

C55		EM m/z (M+H): 477,3
-----	--	---------------------

(40) De la misma manera que la del Ejemplo 7, (7), Se obtuvieron los Intermedios (C56) y (C57).

[Tabla 32]

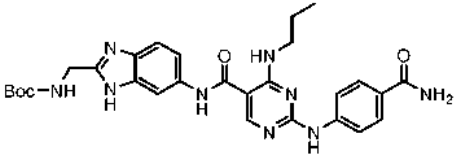
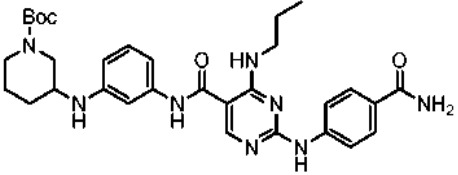
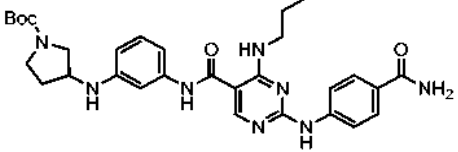
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C56		-
C57		-

5

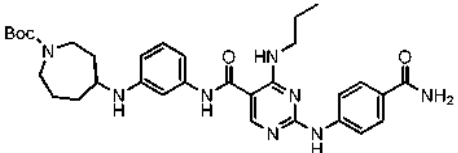
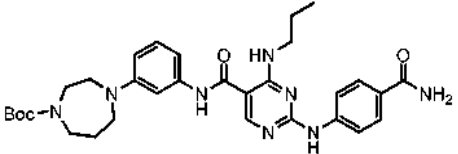
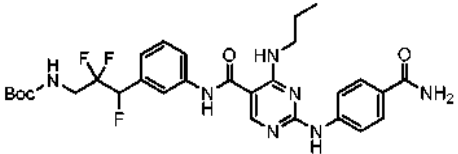
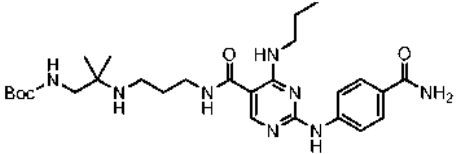
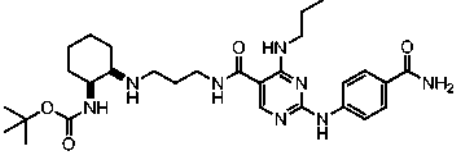
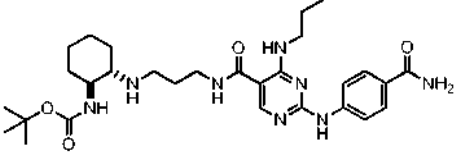
(41) De la misma manera que la del Ejemplo 7, (11), Se obtuvieron los Intermedios (C58) a (C76).

[Tabla 33]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C58		-
C59		-
C60		-
C61		-
C62		-

C63		-
C64		-
C65		-

[Tabla 34]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C66		-
C67		-
C68		-
C69		-
C70		-
C71		-

C72		-
C73		-

[Tabla 35]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C74		-
C75		-
C76		-

(42) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (6), Se obtuvieron los Intermedios (C77) a (C92).

5

[Tabla 36]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C77		EM m/z (M+H): 491,2
C78		-
C79		-

C80		-
C81		-
C82		-
C83		-
C84		-

[Tabla 37]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C85		-
C86		-
C87		-
C88		-

C89		-
C90		-
C91		EM m/z (M+H): 503,2
C92		-

(43) Usando los Intermedios (C72) a (C74), Se obtuvieron los Intermedios (C93) a (C95) de la misma manera que la del Ejemplo 8, (10).

5

[Tabla 38]

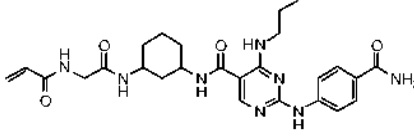
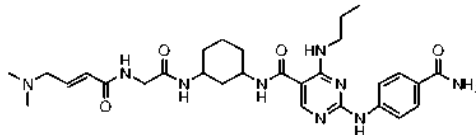
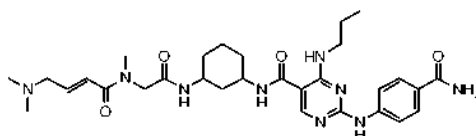
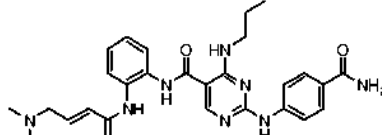
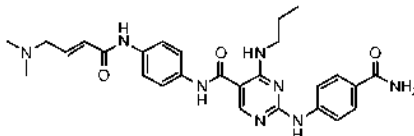
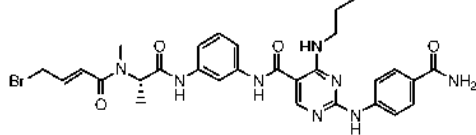
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
C93		-
C94		-
C95		-

[Ejemplo 9]

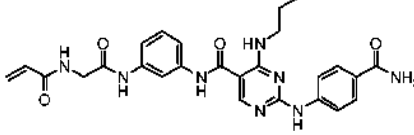
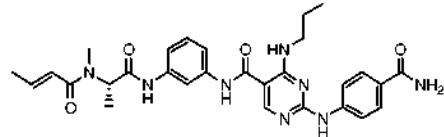
De la misma manera que la del Ejemplo 7, Se obtuvieron los Compuestos (3-2) a (3-31).

10

[Tabla 39]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
3-2		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,77 (1H, s), 9,03 (1H, t, J = 5,6Hz), 8,52 (1H, s), 8,33-8,29 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,92-7,78 (6H, m), 7,15 (1H, s), 6,32 (1H, dd, J = 16,8, 10,2Hz), 6,08 (1H, dd, J = 16,8, 2,6Hz), 5,60 (1H, dd, J = 10,2, 2,6Hz), 3,75-3,38 (6H, m), 1,98-1,94 (1H, m), 1,76-1,56 (5H, m), 1,35-1,03 (4H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,3Hz)
3-3		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,26 (1H, s), 7,85-7,78 (4H, m), 6,80 (1H, dt, J = 15,2, 6,4Hz), 6,08 (1H, d, J = 15,2Hz), 3,93-3,82 (4H, m), 3,49 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,18-3,11 (2H, m), 2,28 (6H, s), 1,75-1,61 (4H, m), 1,30-1,01 (9H, m)
3-4		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 9,76 (1H, s), 9,04 (1H, t, J = 5,3Hz), 8,52 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J = 25,1, 7,9Hz), 7,88-7,78 (6H, m), 7,15 (1H, s), 6,61-6,31 (2H, m), 3,95 (2H, d, J = 15,9Hz), 3,75-3,38 (4H, m), 3,03 (3H, s), 2,96 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,15 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,96 (1H, d, J = 12,6Hz), 1,75-1,56 (5H, m), 1,34-1,15 (4H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,3Hz)
3-5		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,49 (1H, s), 7,80 (4H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,31-7,25 (2H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 10,6, 4,8Hz), 6,20 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,49 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,15 (2H, d, J = 4,6Hz), 2,31 (6H, s), 1,70 (2H, dd, J = 13,9, 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)
3-6*		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,48 (1H, s), 7,87-7,78 (4H, m), 7,64-7,51 (4H, m), 6,89 (1H, dt, J = 15,4, 6,3Hz), 6,20 (1H, d, J = 15,4Hz), 3,52 (2H, dd, J = 12,9, 6,9Hz), 3,18 (2H, d, J = 7,3Hz), 2,33 (6H, s), 1,79-1,67 (2H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,3Hz)
3-7		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,56 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,90-7,83 (4H, m), 7,31-7,29 (3H, m), 6,32 (1H, dt, J = 6,3, 1,7Hz), 6,10 (1H, c, J = 6,3Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,53 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,45 (2H, dd, J = 6,3, 1,7Hz), 3,11 (3H, s), 1,78-1,66 (2H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 40]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
3-8		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (1H, s), 10,03 (1H, s), 9,88 (1H, s), 8,83 (1H, t, J = 5,6Hz), 8,72 (1H, s), 8,48 (1H, t, J = 5,9Hz), 8,06 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,86-7,78 (3H, m), 7,36-7,14 (4H, m), 6,36 (1H, dd, J = 17,2, 9,9 Hz), 6,12 (1H, dd, J = 17,2, 2,6Hz), 5,64 (1H, dd, J = 9,9, 2,0Hz), 3,98 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,47 (2H, c, J = 6,6Hz), 1,72-1,58 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)
3-9		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (1H, s), 9,94-9,84 (2H, m), 8,83 (1H, s a), 8,72 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,86-7,78 (3H, m), 7,36-7,16 (4H, m), 6,76-6,66 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,16-5,04 (1H, m), 3,47 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,04 (3H, s), 1,86 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,72-1,58 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)

3-10*		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,04-9,94 (2H, m), 9,88 (1H, s), 8,83 (1H, s a), 8,72 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,86-7,78 (3H, m), 7,36-7,16 (4H, m), 5,21 (1H, s), 5,10-4,90 (2H, m), 3,52-3,42 (2H, m), 3,00 (3H, s a), 1,87 (3H, s), 1,70-1,60 (2H, m), 1,48-1,38 (3H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)
3-11*		EM m/z [M+H]: 557,3
3-12		EM m/z [M+H]: 588,3
3-13		EM m/z [M+H]: 602,3

[Tabla 41]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
3-14		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 9,07 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,85 (1H, t, J = 5,3Hz), 8,54 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,76 (4H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,47 (1H, d, J = 6,6Hz), 7,23-7,14 (2H, m), 6,90 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,21 (1H, s a), 5,26 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,04-3,02 (5H, m), 2,42 (1H, s a), 2,20 (6H, s), 1,66 (2H, dt, J = 14,4, 7,0Hz), 1,44 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)
3-15		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 10,44 (1H, s), 9,06 (1H, t, J = 5,6Hz), 8,92 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,75-7,74 (5H, m), 7,58 (1H, t, J = 6,3Hz), 7,35-7,23 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,3Hz), 6,90 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,37 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,16 (1H, s a), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,38-4,18 (2H, m), 3,51 (2H, dd, J = 13,2, 6,6Hz), 3,09 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,89 (3H, s), 2,70 (1H, s a), 2,26 (6H, s), 1,77-1,64 (2H, m), 1,37-1,30 (3H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)
3-16		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,38 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,82 (4H, s), 7,39 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,6Hz), 6,75 (1H, dt, J = 15,6, 6,1Hz), 5,95 (1H, d, J = 15,6Hz), 4,67 (2H, s), 3,65 (2H, t, J = 5,0Hz), 3,56-3,49 (4H, m), 3,01 (2H, t, J = 3,3Hz), 2,21 (6H, s), 1,79-1,67 (2H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz)
3-17		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,53 (1H, s), 7,86 (4H, s a), 7,41-7,35 (2H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 6,51-6,46 (1H, m), 6,03 (1H, dt), 5,44 (1H, d), 4,97-4,76 (3H, m), 3,53 (2H, t), 3,06 (2H, d), 2,21 (6H, s), 1,77-1,66 (2H, m), 1,04 (3H, t)

[Tabla 42]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
3-18*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,59 (1H, s), 7,97-7,88 (1H, m), 7,86 (4H, d), 7,53-7,46 (1H, m), 7,39-7,31 (1H, m), 6,84 (1H, dt), 6,18 (1H, dt), 3,53 (2H, t), 3,17-3,08 (2H, m), 3,24 (2H, t), 2,24 (6H, s), 1,82-1,59 (2H, m), 1,04 (3H, t)
3-19		RMN ¹ H (CD ₃ COCD ₃) δ: 8,67 (1H, s), 8,00 (2H, d), 7,92 (2H, d), 7,33-6,89 (3H, m), 6,69-6,57 (1H, m), 6,51-6,40 (2H, m), 4,09-3,99 (3H, m), 3,59 (4H, m), 3,34-3,00 (2H, m), 2,13 (6H, s), 1,87-1,50 (6H, m), 1,03 (3H, t)
3-20		RMN ¹ H (CD ₃ COCD ₃) δ: 8,64 (1H, s), 8,00 (2H, d), 7,92 (2H, d), 7,25-6,90 (3H, m), 6,79-6,67 (1H, m), 6,48-6,31 (2H, m), 4,11-3,39 (7H, m), 3,02 (2H, t), 2,18 (6H, s), 2,18-2,12 (2H, m), 1,77-1,67 (2H, m), 1,03 (3H, t)
3-21		RMN ¹ H (CD ₃ COCD ₃) δ: 8,63 (1H, s), 8,00 (2H, d), 7,92 (2H, d), 7,11-7,06 (1H, m), 7,05-7,0 (1H, m), 6,96-6,90 (1H, m), 6,81-6,69 (1H, m), 6,57 (1H, dt), 6,36 (1H, d), 3,82-3,40 (7H, m), 3,04 (2H, d), 2,17 (6H, s), 2,08-2,03 (4H, m), 1,80-1,66 (4H, m), 1,04 (3H, t)
3-22		RMN ¹ H (CD ₃ COCD ₃) δ: 8,56 (1H, s), 8,01 (2H, d), 7,93 (2H, d), 7,24-7,19 (1H, m), 7,15-7,03 (2H, m), 6,60-6,51 (3H, m), 3,87-3,43 (10H, m), 3,06-2,94 (2H, m), 2,17 (6H, s), 1,74 (2H, dt), 1,41 (2H, dd), 1,03 (3H, t)
3-23		RMN ¹ H (CD ₃ COCD ₃) δ: 8,73 (1H, s), 8,01 (2H, d), 7,94 (2H, d), 7,60-7,52 (1H, m), 7,47-7,40 (1H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 6,76 (1H, m), 6,18 (1H, m), 5,83 (1H, m), 4,00-3,84 (1H, m), 3,83-3,69 (1H, m), 3,61-3,53 (1H, m), 3,01 (1H, m), 2,17 (6H, s), 1,81-1,67 (2H, m), 1,03 (3H, t)
3-24		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,40 (1H, s), 7,86-7,83 (4H, s a), 6,75 (1H, dt), 6,13 (1H, d), 3,50 (2H, t), 3,39 (2H, t), 3,32-3,28 (2H, t), 3,09 (2H, d), 2,66 (2H, t), 2,23 (6H, s), 1,80-1,61 (4H, m), 1,10 (6H, s), 1,03 (3H, t)

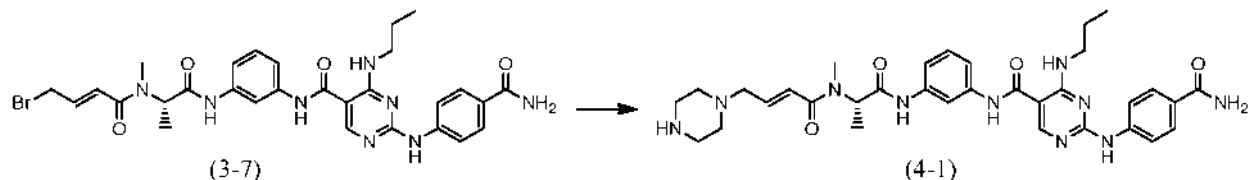
[Tabla 43]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
3-25		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,38 (1H, s), 7,86-7,83 (1H, s a), 6,73 (1H, dt), 6,18 (1H, d), 3,50 (2H, t), 3,40-3,31 (4H, m), 3,05 (2H, d), 2,31-2,11 (3H, m), 2,20 (6H, s), 1,80-1,45 (8H, m), 1,04-0,93 (4H, m), 1,03 (3H, t)
3-26		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,45 (1H, s), 8,36 (4H, s), 6,74 (1H, dt), 6,08 (1H, d), 3,50 (2H, t), 3,41-3,28 (3H, m), 3,06 (2H, m), 2,32-2,10 (3H, m), 2,22 (6H, s), 1,80-1,63 (8H, m), 1,05-0,90 (4H, m), 1,03 (3H, t)

3-27		RMN ¹ H (CD ₃ COCD ₃) δ: 8,48 (1H, s), 7,98 (2H, d), 7,91 (2H, d), 7,33 (1H, dd), 7,04 (1H, t), 6,88 (1H, dt), 6,78 (1H, d), 6,63 (1H, t), 6,37 (1H, d), 4,09-3,98 (1H, m), 3,55-3,43 (3H, m), 3,07 (2H, d), 2,05 (6H, s), 1,96-1,50 (8H, m), 1,01 (3H, t)
3-28		RMN ¹ H (CD ₃ COCD ₃) δ: 8,51 (1H, s), 7,98 (2H, d), 7,91 (2H, d), 7,33 (1H, dd), 7,04 (1H, t), 6,88 (1H, dt), 6,78 (1H, d), 6,63 (1H, t), 6,37 (1H, d), 4,37-4,25 (1H, m), 3,90-3,77 (1H, m), 3,54-3,45 (2H, m), 3,07 (2H, d), 2,05 (6H, s), 1,96-1,50 (8H, m), 1,01 (3H, t)
3-29		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,37 (1H, s), 7,93-7,90 (1H, m), 7,85-7,83 (4H, s a), 7,50-7,45 (1H, m), 6,90 (1H, dt), 6,63-6,56 (1H, m), 3,54-3,37 (4H, m), 3,23-3,12 (4H, m), 2,15 (6H, s), 1,98-1,83 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m), 1,03 (3H, t)
3-30		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,06-9,98 (2H, m), 9,88 (1H, s), 8,84 (1H, s a), 8,72 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,92-7,78 (5H, m), 7,34-7,14 (4H, m), 6,66-6,54 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,54-4,48 (1H, m), 3,74-3,58 (2H, m), 3,52-3,42 (2H, m), 3,04 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,16 (6H, s), 2,00-1,86 (4H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)
3-31		RMN ¹ H (CD ₃ COCD ₃) δ: 8,68 (1H, s), 8,01 (2H, d), 7,93 (2H, d), 7,47-7,43 (1H, m), 7,28-7,17 (2H, m), 6,81-6,59 (3H, m), 3,83-3,72 (4H, s a), 3,61-3,52 (2H, m), 3,25-3,16 (4H, s a), 3,05 (2H, d), 2,19 (6H, s), 1,74 (2H, dt), 1,03 (3H, t)

[Ejemplo 10]

[Fórmula 126]



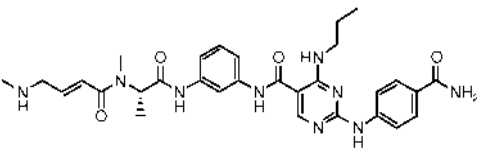
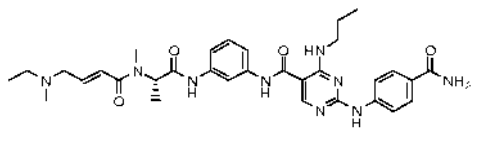
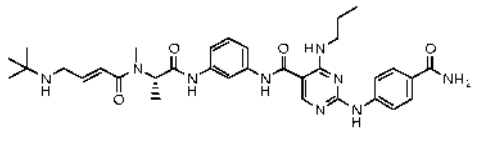
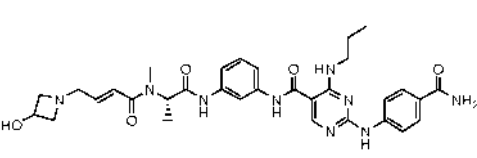
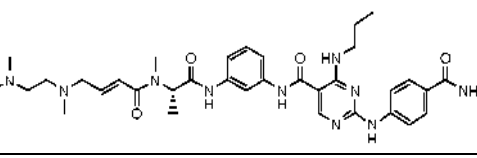
A una solución de (S,E)-N-(3-(2-(4-bromo-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (3-7, 100 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió piperazina (135 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 40 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, 85 % de acetato de etilo/15 % de metanol) para obtener (S,E)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(N-metil-4-(piperazin-1-il)-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (4-1, 57 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,45 (1H, s), 7,84-7,76 (5H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,32-7,23 (2H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,28 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,50 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,18 (2H, d, J = 6,3Hz), 3,07 (3H, s), 2,90-2,85 (4H, m), 2,48 (4H, s a), 1,78-1,66 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)

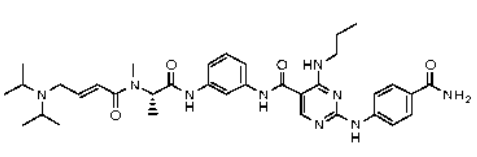
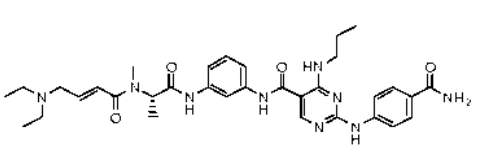
[Ejemplo 11]

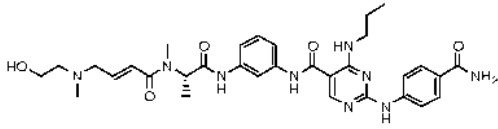
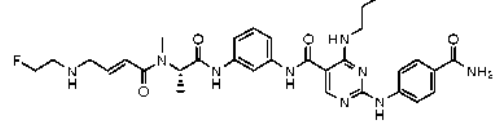
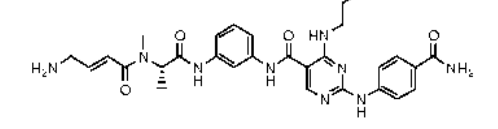
20 De la misma manera que la del Ejemplo 10, Se obtuvieron los Compuestos (4-2) a (4-15).

[Tabla 44]

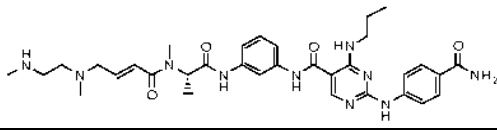
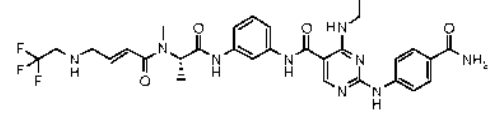
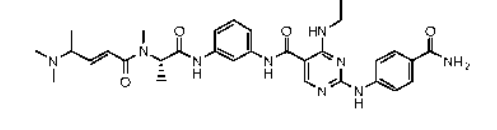
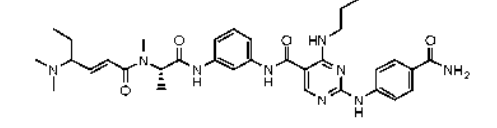
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
4-2		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,46 (1H, s), 7,90-7,75 (5H, m), 7,42-7,27 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 14,5Hz), 6,46 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,28 (1H, d, J = 7,3Hz), 3,50-3,28 (4H, m), 3,08 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,73-1,63 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)
4-3		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,45 (1H, s), 7,80-7,75 (5H, m), 7,46 (1H, d, J = 6,6Hz), 7,31-7,27 (2H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,0, 5,9Hz), 6,46 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,29 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,49 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,21 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,07 (3H, s), 2,52-2,45 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,71-1,63 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,12-0,90 (6H, m)
4-4		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,46 (1H, s), 7,84-7,75 (5H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,34-7,24 (2H, m), 7,00 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,29 (1H, c, J = 6,6Hz), 3,51-3,39 (4H, m), 3,08 (3H, s), 1,77-1,65 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,15 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)
4-5		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,45 (1H, s), 7,84-7,75 (5H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,30-7,24 (2H, m), 6,83 (1H, dt, J = 15,9, 5,1Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,9Hz), 5,27 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,46-4,38 (1H, m), 3,72-3,66 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,23-3,27 (2H, m), 3,07 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 7,3Hz), 1,78-1,66 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)
4-6		EM m/z [M+H]: 659,4

[Tabla 45]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
4-7		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,56 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,89-7,82 (4H, m), 7,30-7,23 (3H, m), 6,87 (1H, dt, J = 15,0, 7,0Hz), 6,67 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,35-3,30 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,10-3,01 (2H, m), 1,71 (2H, dt, J = 14,5, 7,3Hz), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,06-1,01 (15H, m)
4-8		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,44 (1H, s), 7,82-7,75 (5H, m), 7,46 (1H, dt, J = 4,5, 2,2Hz), 7,31-7,27 (2H, m), 6,99 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,30 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,47 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,28 (2H, d, J = 6,3Hz), 3,07 (3H, s), 2,56 (4H, c, J = 7,3Hz), 1,76-1,64 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,08-0,99 (9H, m)

4-9		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,45 (1H, s), 7,91-7,76 (5H, m), 7,43 (1H, s), 7,34-7,28 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 14,5Hz), 6,49 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,29 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,65-3,27 (6H, m), 3,07 (3H, s), 2,70-2,43 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,72-1,67 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)
4-10		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,55 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,89-7,82 (4H, m), 7,30-7,28 (3H, m), 6,86 (1H, dt, J = 15,6, 5,9Hz), 6,63 (1H, d, J = 15,6Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 9,9, 4,6Hz), 4,44 (1H, dd, J = 9,9, 4,6Hz), 3,54-3,46 (4H, m), 3,16 (3H, s), 2,95 (1H, t, J = 4,6Hz), 2,86 (1H, t, J = 4,6Hz), 1,78-1,65 (2H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)
4-11		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,44 (1H, s), 7,82-7,76 (5H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,31-7,22 (2H, m), 7,02 (1H, dt, J = 15,2, 5,1Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,29 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,53-3,43 (4H, m), 3,08 (3H, s), 1,76-1,64 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 46]

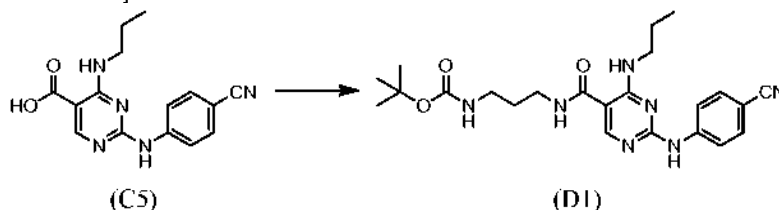
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
4-12		EM m/z [M+H]: 645,5
4-13		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,47 (1H, s), 7,82-7,79 (5H, m), 7,38-7,33 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,28 (1H, d, J = 7,3Hz), 3,56-3,48 (4H, m), 3,22 (2H, c, J = 9,0Hz), 3,10 (3H, s), 1,78-1,66 (2H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,6 Hz)
4-14		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,43 (1H, s), 7,80-7,73 (5H, m), 7,43 (1H, t, J = 2,3Hz), 7,27 (2H, d, J = 5,3Hz), 6,91 (1H, dd, J = 15,2, 7,9Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,30 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,49-3,43 (2H, m), 3,17-3,02 (4H, m), 2,26 (6H, s), 1,74-1,62 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,21 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
4-15		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,42 (1H, s), 7,80-7,73 (5H, m), 7,43 (1H, d, J = 3,3Hz), 7,28 (2H, t, J = 5,9Hz), 6,83 (1H, dd, J = 15,2, 9,2Hz), 6,34 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,30 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,48-3,40 (2H, m), 3,09 (3H, s), 2,88-2,78 (1H, m), 2,27 (6H, d, J = 2,6Hz), 1,72-1,64 (3H, m), 1,55-1,43 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6Hz), 0,88 (3H, dt, J = 7,4, 3,1 Hz)

[Ejemplo 12]

(1)

5

[Fórmula 127]



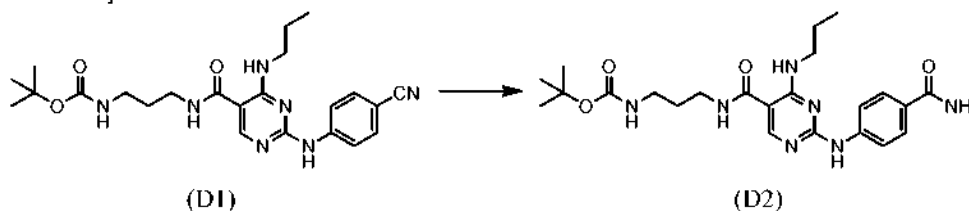
A ácido 2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (C5, 328 mg), N-Boc-1,3-propanodiamina (289 μ l), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (846 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (676 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (10 ml) y trietilamina (306 μ l) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 50 a 30 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (3-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (D1, 224 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10

15

(2)

[Fórmula 128]



20

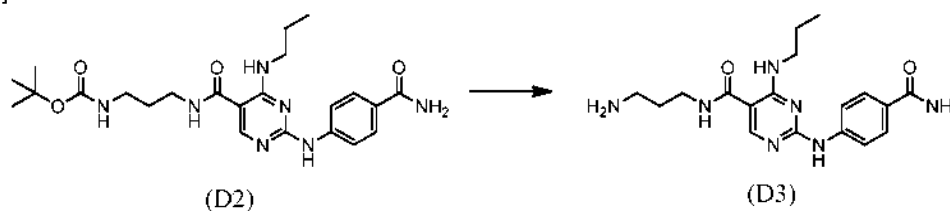
A una solución de (3-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (D1, 220 mg) en etanol (4 ml) y dimetilsulfóxido (4 ml), se añadieron hidróxido sódico acuoso 1,0 mol/l (2,4 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 35 % (750 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió agua. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener (3-(2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (D2, 195 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z (M+H): 472,3

25

30

(3)

[Fórmula 129]



A una suspensión de (3-(2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (D2, 190 mg) en cloroformo (8 ml) y metanol (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener trifluoroacetato de N-(3-aminopropil)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (D3) (280 mg).

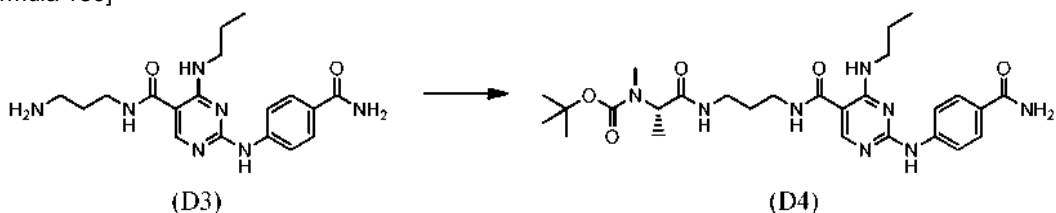
35

EM m/z (M+H): 372,3

40

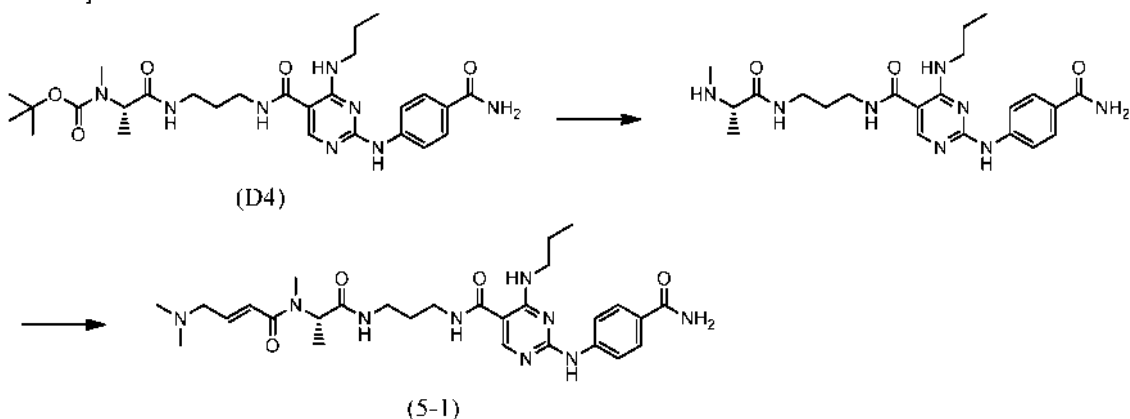
(4)

[Fórmula 130]



- 5 A trifluoroacetato de N-(3-aminopropil)-2-((4-carbamoylphenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (D3) (100 mg), N-Boc-N-metil-L-alanina (47 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (128 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (102 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (2 ml) y trietilamina (116 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener
- 10 1-((3-(2-((4-carbamoylphenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)amino)-1-oxopropan-2-yl(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (D4, 103 mg) en forma de un sólido de color blanco.
EM m/z (M+H): 557,3
(5)

15 [Fórmula 131]



- 20 Usando 1-((3-(2-((4-carbamoylphenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)amino)-1-oxopropan-2-yl(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (D4), se obtuvo (S,E)-2-((4-carbamoylphenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanoamido)propil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (5-1) en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del Ejemplo 1, (6) y el Ejemplo 1, (8).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 9,76 (1H, s), 9,05 (1H, s a), 8,50 (1H, s), 8,28 (1H, s a), 7,88-7,78 (6H, m), 7,15 (1H, s), 6,66-6,50 (2H, m), 4,99 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,46-3,39 (2H, m), 3,25-2,75 (10H, m), 2,14 (6H, s), 1,66-1,61 (4H, m), 1,30-1,22 (2H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz)

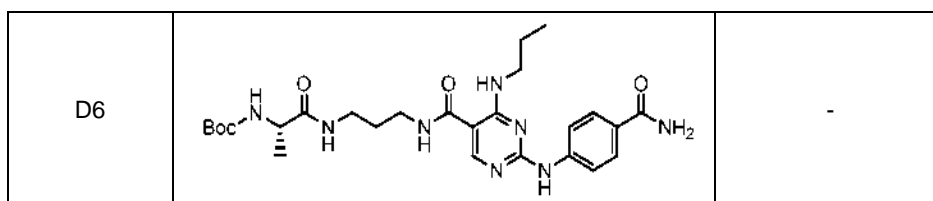
25

[Ejemplo 13]

- 30 (1) Usando Los intermedios (D3), se obtuvieron los Intermedios (D5) y (D6) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (4).

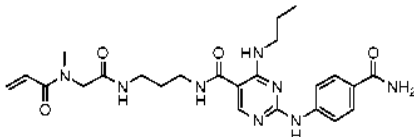
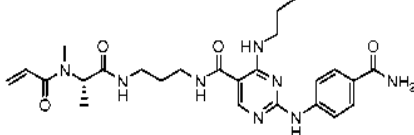
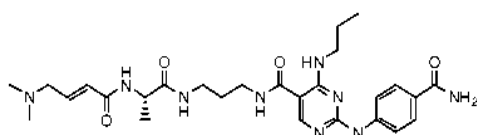
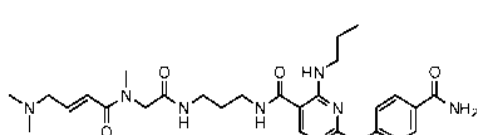
[Tabla 47]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
D5		EM m/z (M+H): 543,4



(2) Usando los Intermedios (D4) a (D6), Se obtuvieron los Compuestos (5-2) a (5-5) de la misma manera que la del Ejemplo 1, (6) a (8).

5 [Tabla 48]

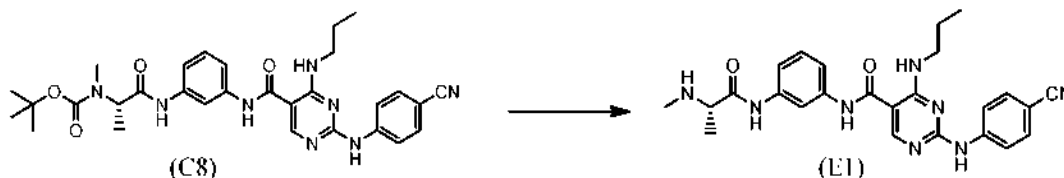
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
5-2		EM m/z (M+H): 497,4
5-3		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,34 (1H, s), 7,80 (4H, s), 6,63 (1H, dd, J = 16,5, 10,6Hz), 6,35 (1H, d, J = 16,5Hz), 5,80 (1H, d, J = 10,6Hz), 5,15 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,38-3,29 (6H, m), 3,06 (3H, s), 1,75-1,68 (4H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)
5-4		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,37 (1H, s), 7,83 (4H, d, J = 2,6Hz), 6,80 (1H, dt, J = 15,6, 6,4Hz), 6,09 (1H, d, J = 15,6Hz), 4,47 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,49 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,36-3,28 (4H, m), 3,19-3,10 (2H, m), 2,25 (6H, s), 1,80-1,63 (4H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz)
5-5		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,35 (1H, s), 7,86-7,80 (4H, m), 6,90-6,81 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,09 (2H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,3Hz), 3,36-3,31 (4H, m), 3,22 (3H, s), 3,18-3,08 (2H, m), 2,28 (6H, s), 1,76-1,61 (4H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Ejemplo 14]

(1)

10

[Fórmula 132]



15

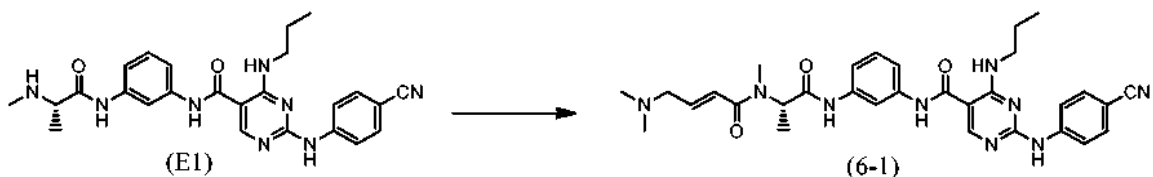
A una suspensión de (1-((3-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (C8, 325 mg) en 1,4-dioxano (6 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y el material sólido se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de (S)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(3-(2-(metilamino)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E1) (302 mg).

20

EM m/z (M+H): 473,2

(2)

[Fórmula 133]



5 A una solución de diclorhidrato de (S)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(3-(2-(metilamino)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E1) (58 mg), clorhidrato del ácido 4-dimetilaminocrotónico (33 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (38 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (174 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. El material sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida. El material sólido obtenido se purificó por

10 cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 98 a 88 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (S,E)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (6-1, 41 mg) en forma de un sólido de color blanco.

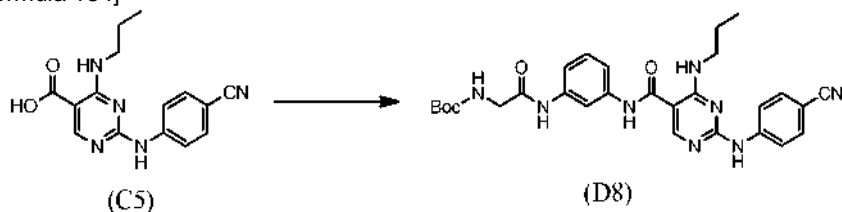
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,84 (1H, s), 8,79 (1H, s a), 8,38 (1H, s), 7,85 (2H, s), 7,79 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,50 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,30-7,24 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,99 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,30 (1H, c, J = 6,9Hz), 3,52-3,42 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 4,6Hz), 3,03 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,76-1,66 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 6,9Hz)

15

[Ejemplo 15]

20 (1)

[Fórmula 134]

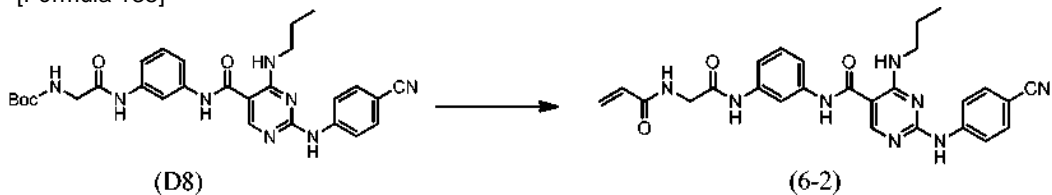


25 Usando (2-((3-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (B1) y ácido 2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (C5), se obtuvo (2-((3-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (D8) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (1).

(2)

30

[Fórmula 135]



35 Usando (2-((3-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (D8), se obtuvo N-(3-(2-(acrililamido)acetamido)fenil)-2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (6-2) en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del Ejemplo 1, (6) y el Ejemplo 1, (7).

EM m/z [M+H]: 499,3

[Ejemplo 16]

40

(1) Usando Los intermedios (C3), se obtuvo el Intermedio (E2) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (4). Usando los Intermedios (A1), se obtuvo el Intermedio (E3) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (1).

[Tabla 49]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
E2		-
E3		EM m/z (M+H): 319,2

(2) Usando los Intermedios (E2) y (E3), se obtuvieron los Intermedios (E27) y (E28) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (5).

5

[Tabla 50]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
E27		EM m/z (M+H): 298,1
E28		EM m/z (M+H): 290,1

(3) Usando los Intermedios (E27) y (E28), se obtuvieron los Intermedios (E29) y (E30) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (9).

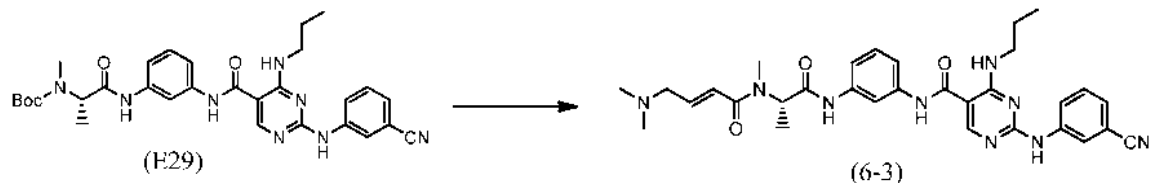
10

[Tabla 51]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
E29		EM m/z (M+H): 573,3
E30		EM m/z (M+H): 566,3

(4)

[Fórmula 136]



5

Usando 1-((3-(2-((3-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E29), se obtuvo (S,E)-2-((3-cianofenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (6-3) en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del Ejemplo 14, (1) y el Ejemplo 14, (2).

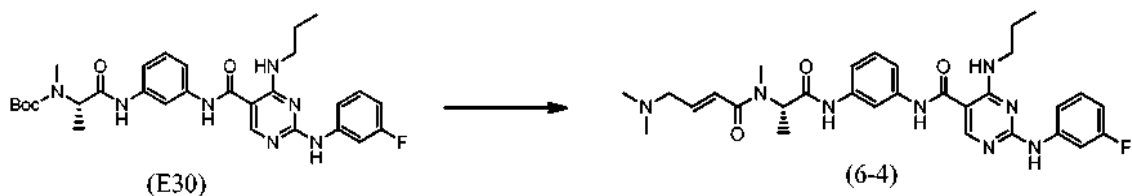
10

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,03 (1H, s), 10,00 (1H, s), 9,95 (1H, s), 8,86 (1H, s a), 8,73 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,36-7,20 (3H, m), 6,68-6,54 (2H, m), 5,14-5,06 (1H, m), 3,46 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,05 (5H, s a), 2,15 (6H, s), 1,70-1,58 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)

15

[Ejemplo 17]

[Fórmula 137]



20

Usando 1-((3-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E30), se obtuvo (S,E)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (6-4) en forma de un sólido de color blanco de la misma manera que la del Ejemplo 14, (1) y el Ejemplo 14, (2).

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,86 (1H, s), 8,76 (1H, s a), 8,37 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,84-7,78 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,28-7,10 (4H, m), 6,98 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,75-6,68 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,30 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,52-3,44 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 4,6Hz), 3,03 (3H, s), 2,26 (6H, s), 1,74-1,64 (2H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz)

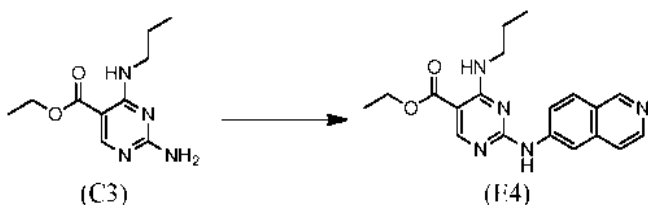
30

[Ejemplo 18]

(1)

35

[Fórmula 138]



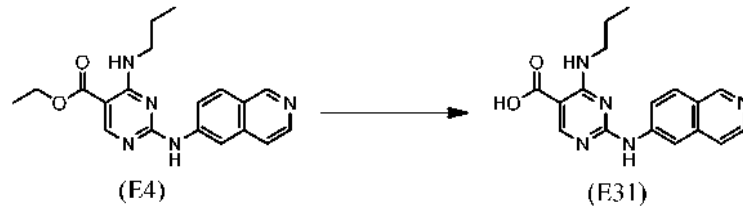
Usando 6-bromoisoquinolina, se obtuvo 2-((isoquinolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E4) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (4).

40

EM m/z (M+H): 352,2

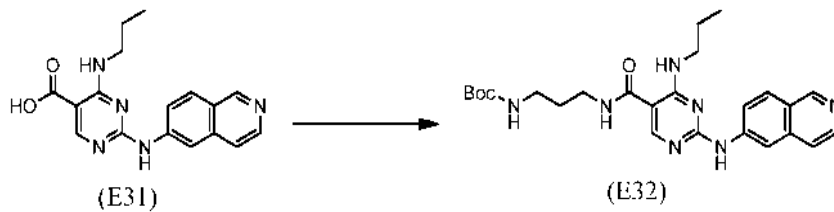
(2)

[Fórmula 139]



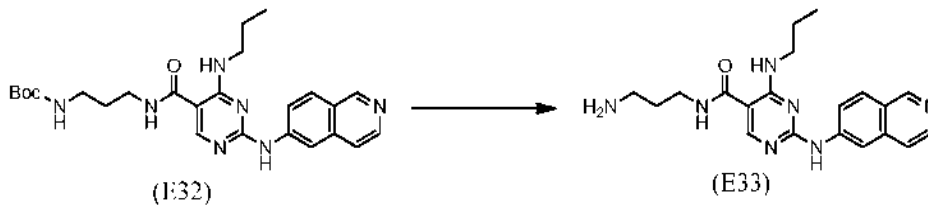
Usando 2-((isoquinolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E4), se obtuvo ácido 2-((isoquinolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E31) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (5).
EM m/z (M+H): 324,2
(3)

[Fórmula 140]



Usando ácido 2-((isoquinolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E31), se obtuvo (3-(2-((isoquinolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (E32) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (1).
EM m/z (M+H): 480,3
(4)

[Fórmula 141]



Usando (3-(2-((isoquinolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (E32), se obtuvo N-(3-aminopropil)-2-((isoquinolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E33) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (3).

(5) De la misma manera que la del Ejemplo 12, (4), Se obtuvieron los Intermedios (E34) a (E38).

[Tabla 52]

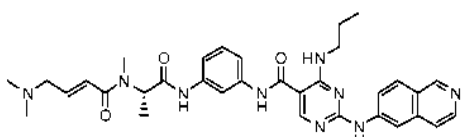
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
E34		EM m/z (M+H): 537,3
E35		-

E36		-
E37		-
E38		EM m/z (M+H): 599,3

(6) De la misma manera que la del Ejemplo 1 o el Ejemplo 14, Se obtuvieron los Compuestos (6-5) a (6-9).

[Tabla 53]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
6-5		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,02 (1H, s), 9,11 (2H, s a), 8,62 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,40-8,30 (3H, m), 8,02-7,92 (2H, m), 7,86 (1H, dd, J = 8,9, 1,7Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,9Hz), 6,32 (1H, dd, J = 17,2, 9,9 Hz), 6,10 (1H, dd, J = 17,2, 2,6Hz), 5,61 (1H, dd, J = 10,2, 2,3Hz), 3,76 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,56-3,46 (2H, m), 3,28-3,20 (2H, m), 3,18-3,08 (2H, m), 1,74-1,60 (4H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)
6-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 9,10 (1H, s), 9,01 (1H, s a), 8,48-8,42 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,70 (1H, s a), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 7,53 (1H, d, J = 5,3Hz), 7,45 (1H, s a), 6,97 (1H, s a), 6,64 (1H, dd, J = 16,8, 10,2Hz), 6,40 (1H, dd, J = 16,5, 2,0Hz), 5,80 (1H, dd, J = 10,2, 1,7Hz), 4,08 (2H, s), 3,58-3,50 (2H, m), 3,44-3,34 (4H, m), 3,22 (3H, s), 1,82-1,70 (4H, m), 1,06 (3H, t, J = 7,3Hz)
6-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 9,07 (1H, s), 9,03 (1H, t, J = 5,6Hz), 8,51 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 5,3Hz), 8,14 (1H, s a), 7,84 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,71 (1H, s a), 7,62 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 7,50 (1H, d, J = 5,3Hz), 7,22 (1H, t, J = 6,3Hz), 6,87 (1H, s), 6,28 (1H, dd, J = 17,2, 2,0Hz), 6,17 (1H, dd, J = 16,8, 9,6Hz), 5,63 (1H, dd, J = 9,9, 2,0Hz), 3,53 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,46-3,36 (4H, m), 1,80-1,70 (4H, m), 1,61 (6H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,6 Hz)
6-8		EM m/z (M+H): 576,3

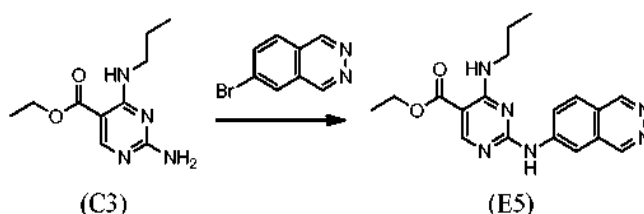
<p>6-9</p>		<p>RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,13 (1H, s), 10,06 (1H, s), 9,95 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,88 (1H, s a), 8,77 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,9Hz), 8,10 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,60 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,38-7,22 (3H, m), 6,70-6,54 (2H, m), 5,16-5,06 (1H, m), 3,56 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,05 (3H, s), 2,14 (6H, s), 1,78-1,64 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
------------	---	---

[Ejemplo 19]

(1)

5

[Fórmula 142]



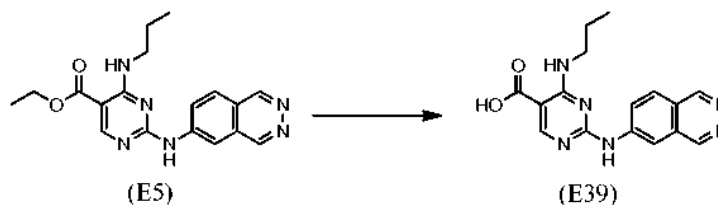
Usando 6-bromofthalazina, se obtuvo 2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E5) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (4).

EM m/z (M+H): 353,2

(2)

15

[Fórmula 143]



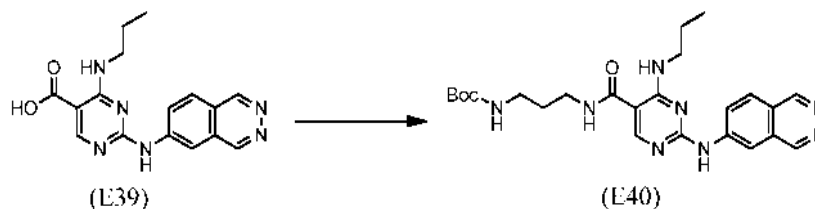
Usando 2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E5), se obtuvo ácido 2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E39) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (5).

EM m/z (M+H): 325,2

(3)

25

[Fórmula 144]



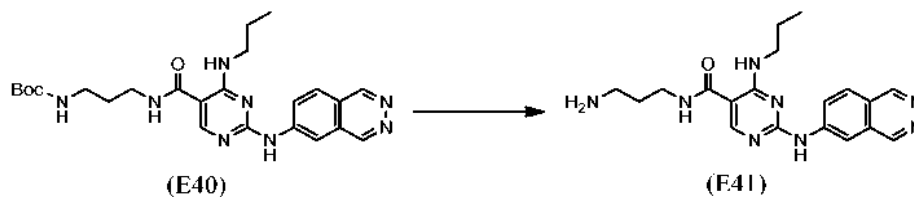
Usando ácido 2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E39), se obtuvo (3-(2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (E40) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (1).

EM m/z (M+H): 481,3

(4)

30

[Fórmula 145]



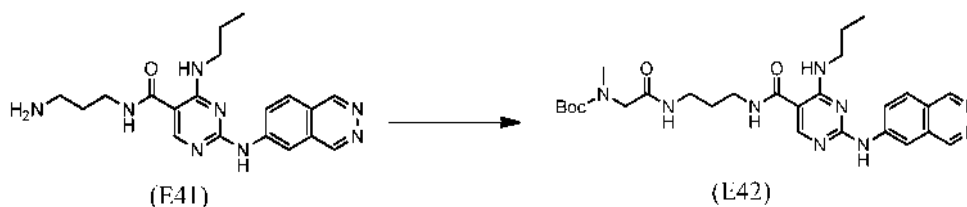
5 Usando (3-(2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (E40), se obtuvo N-(3-aminopropil)-(2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E41) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (3).

EM m/z (M+H): 381,3

(5)

10

[Fórmula 146]



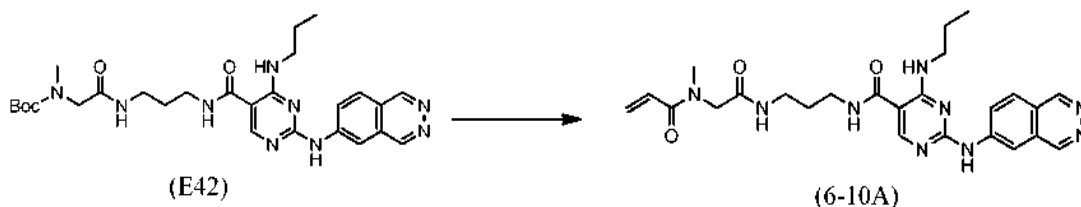
15 Usando N-(3-aminopropil)-(2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E41), se obtuvo metil(2-oxo-2-((3-(2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (E42) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (4).

EM m/z (M+H): 552,3

(6)

20

[Fórmula 147]



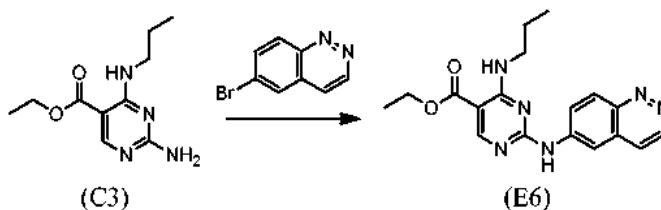
25 Usando metil(2-oxo-2-((3-(2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (E42), se obtuvo N-(3-(2-(N-metilacrililamido)octamido)propil)-2-((ftalazin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (6-10A) de la misma manera que la del Ejemplo 1.

EM m/z [M+H]: 506,3

30 [Ejemplo 20]

(1)

[Fórmula 148]



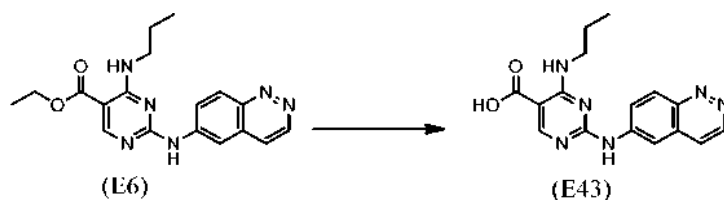
40 Usando 6-bromocinnolina, se obtuvo 2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E6) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (4).

EM m/z (M+H): 353,2

40

(2)

[Fórmula 149]



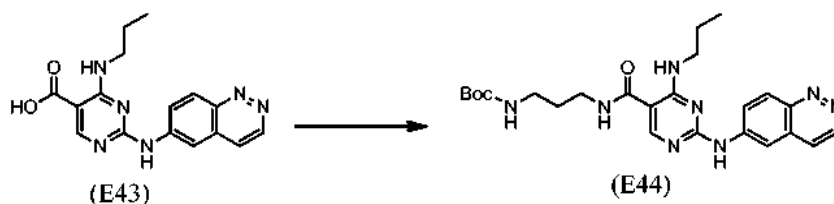
5

Usando 2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E6), se obtuvo ácido 2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E43) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (5).

(3)

10

[Fórmula 150]



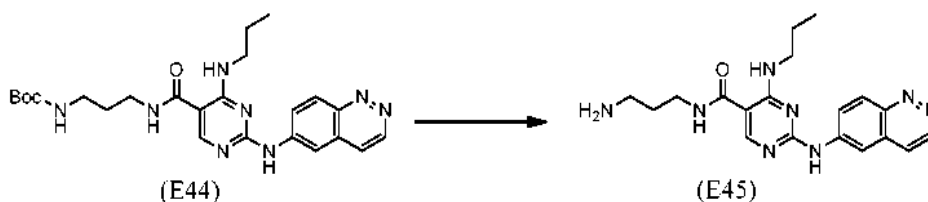
15

Usando ácido 2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E43), se obtuvo (3-(2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (E44) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (1).

(4)

20

[Fórmula 151]

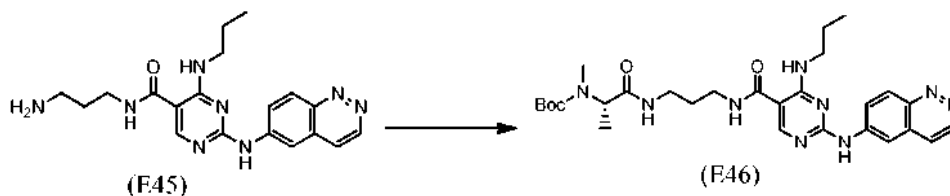


25

Usando (3-(2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (E44), se obtuvo N-(3-aminopropil)-2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E45) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (3).

(5)

[Fórmula 152]



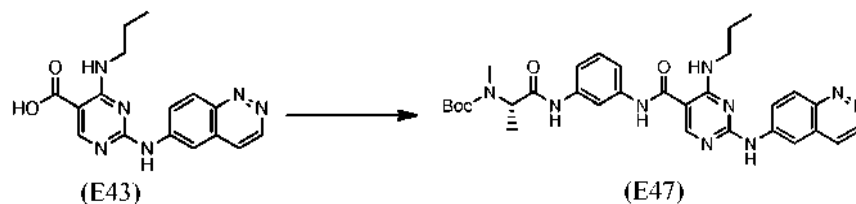
30

Usando N-(3-aminopropil)-2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E45), se obtuvo (1-((3-(2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)propil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E46) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (4).

35

(6)

[Fórmula 153]



5 Usando ácido 2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E43), se obtuvo (1-((3-(2-((cinnolin-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E47) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (9).

(7) Usando los Intermedios (E46) y (E47), se obtuvieron los Compuestos (6-10B) y (6-11) de la misma manera que la del Ejemplo 1 o el Ejemplo 14.

10

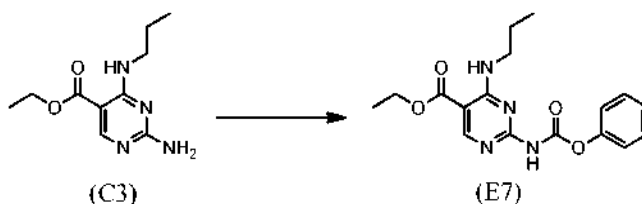
[Tabla 54]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
6-10B		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,24 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,68 (1H, d), 8,58 (1H, s), 8,40-8,30 (2H, m), 8,08 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 3,57-3,38 (4H, m), 3,35-2,98 (5H, m), 2,93 (3H, s), 2,15 (6H, s), 1,75-1,60 (4H, m), 1,23 (3H, d), 0,99 (3H, t)
6-11		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 10,35 (1H, s), 10,10 (1H, s), 9,96 (1H, s), 9,18 (1H, d), 8,89 (1H, t), 8,79 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,14-8,09 (2H, m), 7,95 (1H, d), 7,37-7,22 (3H, m), 6,66-6,54 (2H, m), 3,57 (2H, c), 3,07-3,02 (5H, s a), 2,16 (6H, s), 2,16-2,11 (1H, m), 1,71 (2H, dt), 1,36 (3H, d), 1,00 (3H, t)

[Ejemplo 21]

15 (1)

[Fórmula 154]



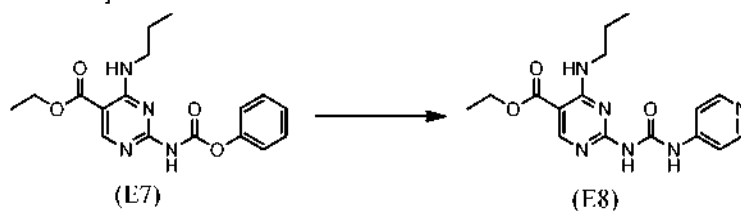
20 A una solución de 2-amino-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (C3, 5,00 g) y piridina (2,2 ml) en N,N-dimetilformamida (45 ml), se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (3,1 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron piridina (1,0 ml) y cloroformiato de fenilo (1,5 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua. El material sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 2-((fenoxicarbonil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E7, 2,89 g) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z [M+H]: 345,2

(2)

30

[Fórmula 155]

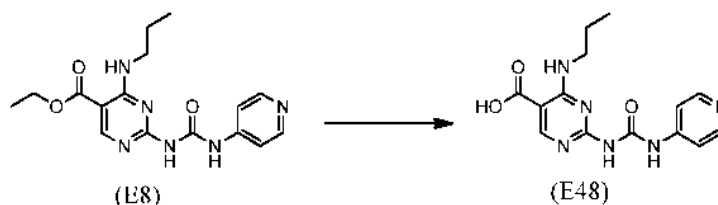


A 2-((fenoxicarbonil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E7, 2,89 g) y 4-aminopiridina (3,16 g), se añadió N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml). El material sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, acetato de etilo) para obtener 4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E8, 830 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z [M+H]: 345,2

(3)

[Fórmula 156]

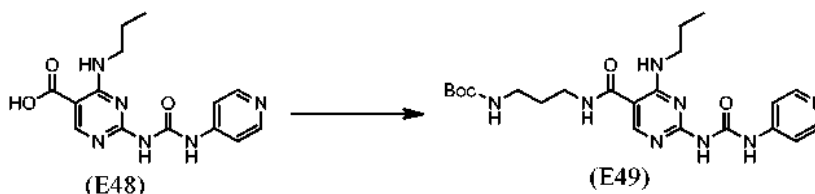


Usando 4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E8), se obtuvo ácido 4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxílico (E48) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (5).

EM m/z (M+H): 317,2

(4)

[Fórmula 157]

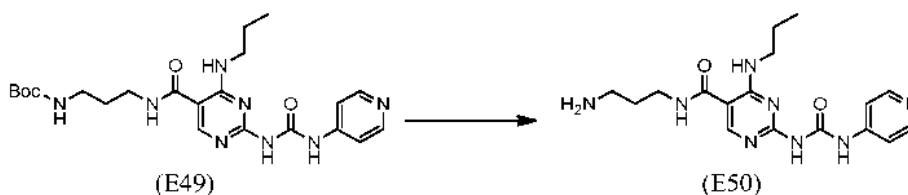


Usando ácido 4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxílico (E48), se obtuvo (3-(4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (E49) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (1).

EM m/z (M+H): 473,3

(5)

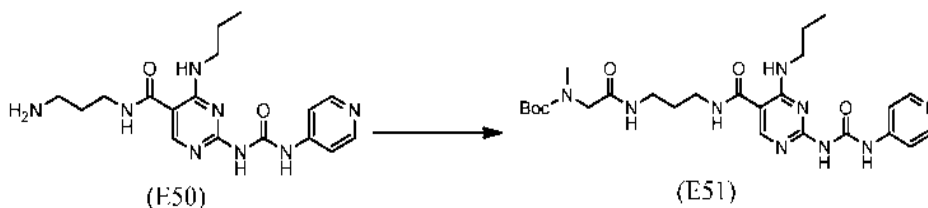
[Fórmula 158]



Usando (3-(4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxamido)propil)carbamato de terc-butilo (E49), se obtuvo N-(3-(aminopropil)-4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxamida (E50) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (3).

(6)

[Fórmula 159]



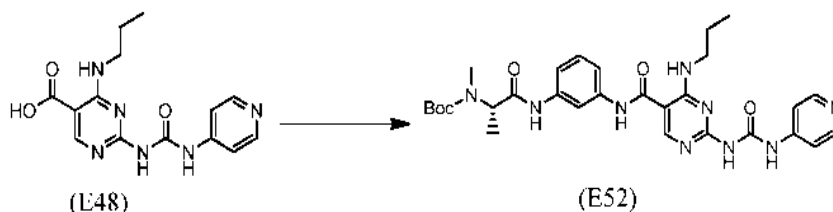
5 Usando N-(3-aminopropil)-4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxamida (E50), se obtuvo metil(2-oxo-2-((3-(4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxamido)propil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (E51) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (4).

EM m/z (M+H): 544,3

(7)

10

[Fórmula 160]



15 Usando ácido 4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxílico (E48), se obtuvo metil(1-oxo-1-((3-(4-(propilamino)-2-(3-(piridin-4-il)ureido)pirimidin-5-carboxamido)fenil)amino)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (E52) de la misma manera que la del Ejemplo 7, (9).

EM m/z (M+H): 592,3

(8) De la misma manera que la del Ejemplo 1 o el Ejemplo 14, Se obtuvieron los Compuestos (6-12) a (6-15).

20

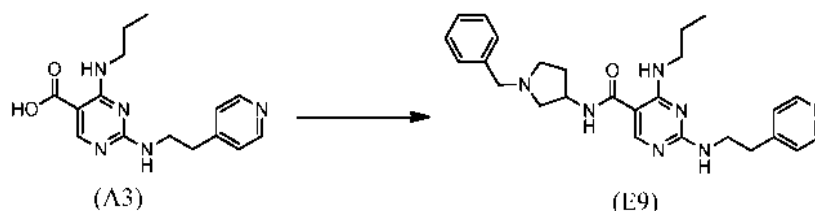
[Tabla 55]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
6-12		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,47-8,46 (1H, m), 8,39-8,38 (2H, m), 7,63-7,62 (2H, m), 6,81-6,62 (1H, m), 6,27-6,21 (1H, m), 5,78-5,72 (1H, m), 4,12-3,99 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,37 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,21 (3H, s), 3,14-3,04 (2H, m), 1,93-1,64 (4H, m), 1,14-0,90 (3H, m)
6-13		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 11,66 (1H, s a), 9,12 (1H, s a), 8,44-8,42 (3H, m), 7,85-7,71 (1H, m), 7,38 (2H, s a), 7,24-7,11 (1H, m), 6,91-6,89 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,10 (2H, s), 3,41-3,28 (6H, m), 3,22 (3H, s), 3,13-3,08 (2H, m), 2,47 (1H, s a), 2,24 (6H, s), 1,72-1,65 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 6,3Hz)
6-14		EM m/z [M+H]: 603,3
6-15		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,65 (1H, s), 8,38 (2H, d, J = 4,6Hz), 7,94 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 4,6Hz), 7,38-7,24 (3H, m), 6,82 (1H, dt, J = 15,4, 6,4Hz), 6,16 (1H, d, J = 15,9Hz), 4,61 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,51 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,17-3,13 (2H, m), 2,29 (6H, s), 1,80-1,70 (2H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,06 (3H, t, J = 8,0Hz)

[Ejemplo 23]

(1)

5 [Fórmula 161]

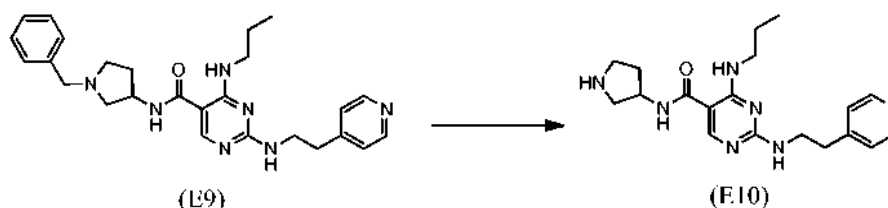


10 A una solución de ácido 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (A3, 90 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (63 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (153 μ l) y 1-bencil-3-aminopirrolidina (53 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida. El material sólido obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice para obtener N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (E9, 117 mg).

EM m/z (M+H): 460,3

(2)

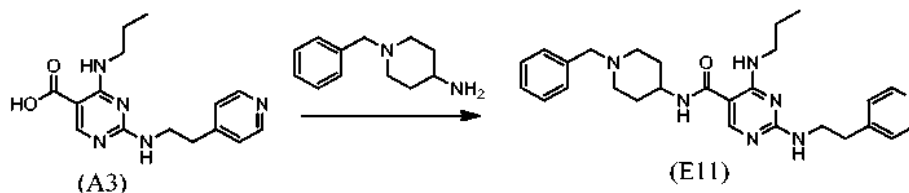
20 [Fórmula 162]



25 A una suspensión de paladio al 10 %-carbono (12 mg) en metanol (1 ml), se añadió una solución de formiato amónico (64 mg) y N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (E9, 117 mg) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas y 30 minutos a reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió metanol a la mezcla. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice para obtener 4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)-N-(pirrolidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida (E10, 85 mg).

(3)

35 [Fórmula 163]

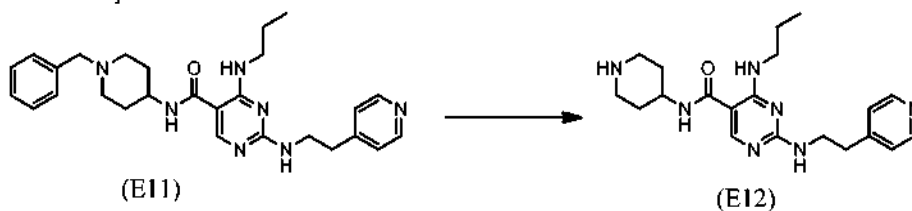


Usando 4-amino-1-bencilpiperazina, se obtuvo N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (E11) de la misma manera que la del Ejemplo 23, (1).

40 EM m/z (M+H): 474,4

(4)

[Fórmula 164]



5 Usando N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (E11), se obtuvo N-(piperidin-4-il)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida (E12) de la misma manera que la del Ejemplo 23, (2).

EM m/z (M+H): 384,3

(5) Usando los Intermedios (E10) y (E12), se obtuvieron los Intermedios (E53) y (E54) de la misma manera que la del Ejemplo 12, (4).

10

[Tabla 56]

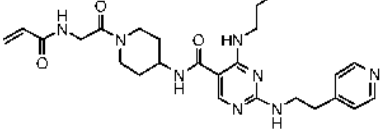
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
E53		-
E54		-

(6) De la misma manera que la del Ejemplo 1, Se obtuvieron los Compuestos (6-16) a (6-19).

15

[Tabla 57]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
6-16*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,40 (2H, d, J = 6,4Hz), 8,24 (1H, s), 7,31 (2H, d, J = 6,4Hz), 6,68-6,50 (1H, m), 6,32-6,20 (1H, m), 5,78-5,68 (1H, m), 4,60-4,44 (1H, m), 4,00-3,26 (8H, m), 2,97 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,36-2,16 (1H, m), 2,12-1,94 (1H, m), 1,64 (2H, c, J = 7,3Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)
6-17*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,76 (1H, s a), 8,49 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,16 (1H, s a), 7,13 (2H, d, J = 5,3Hz), 7,12-7,04 (1H, m), 6,95 (1H, s a), 6,29 (1H, d, J = 17,2Hz), 6,18 (1H, dd, J = 17,2, 9,9 Hz), 5,65 (1H, d, J = 9,9Hz), 5,62-5,44 (1H, m), 4,68-4,56 (1H, m), 4,16-4,06 (1H, m), 4,00-3,84 (1H, m), 3,80-3,38 (8H, m), 2,90 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,36-2,08 (2H, m), 1,72-1,58 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
6-18*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,70 (1H, s a), 8,51 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,05 (1H, s a), 7,15 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,59 (1H, dd, J = 16,5, 10,6Hz), 6,27 (1H, dd, J = 16,5, 2,0Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,3Hz), 5,69 (1H, dd, J = 10,2, 1,7Hz), 5,30 (1H, s), 4,70-4,60 (1H, m), 4,20-4,06 (1H, m), 4,05-3,96 (1H, m), 3,68 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,42 (2H, s a), 3,28-3,14 (1H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,86-2,76 (1H, m), 2,16-1,98 (2H, m), 1,72-1,58 (2H, m), 1,50-1,36 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)

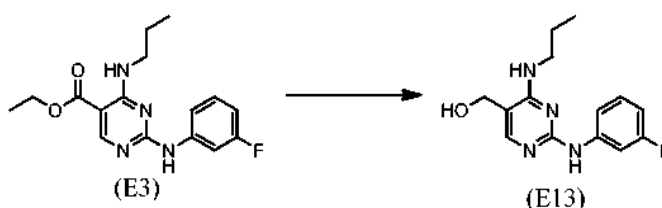
6-19*		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,70 (1H, s a), 8,51 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,02 (1H, s a), 7,15 (2H, d, J = 5,9Hz), 6,79 (1H, s a), 6,31 (1H, dd, J = 16,8, 1,7Hz), 6,19 (1H, dd, J = 17,2, 9,9 Hz), 5,93 (1H, d, J = 7,3Hz), 5,68 (1H, dd, J = 9,9, 2,0Hz), 5,36 (1H, s a), 4,59 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,26-4,04 (3H, m), 3,79 (1H, d, J = 12,6Hz), 3,68 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,42 (2H, s a), 3,18 (1H, t, J = 11,6Hz), 2,94-2,78 (3H, m), 2,18-2,02 (2H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 1,52-1,36 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
-------	---	---

[Ejemplo 24]

(1)

5

[Fórmula 165]



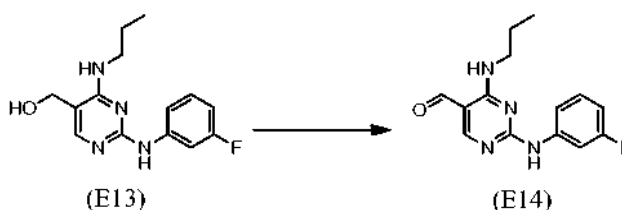
10 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (160 mg) en tetrahidrofurano (14 ml), se añadió 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E3, 450 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió hidruro de litio y aluminio (80 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora.

15 A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de sal de la Rochell a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 90 % de acetato de etilo en metanol) para obtener 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)metanol (E13, 212 mg).

20 EM m/z (M+H): 277,2

(2)

[Fórmula 166]



25

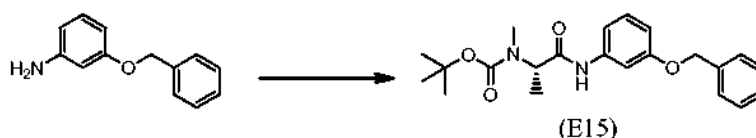
30 A una solución de 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)metanol (E13, 26 mg) en cloroformo (2 ml), se añadió dióxido de manganeso (41 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 70 a 40 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carbaldehído (E14, 26 mg).

EM m/z (M+H): 275,1

(3)

35

[Fórmula 167]

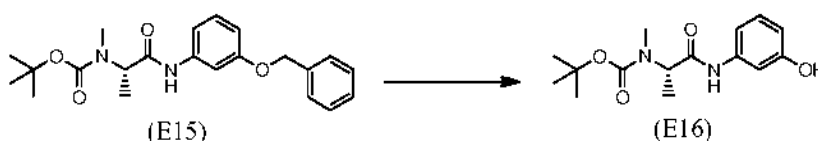


A una solución de N-Boc-N-metil-L-alanina (561 mg) en tetrahidrofurano (14 ml), se añadieron clorofornio de isobutilo (362 μ l) y N-metilmorfolina (303 μ l) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió 3-benciloxianilina (500 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 70 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 1-((3-(benciloxi)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E15, 903 mg).

EM m/z (M+H): 385,2

(4)

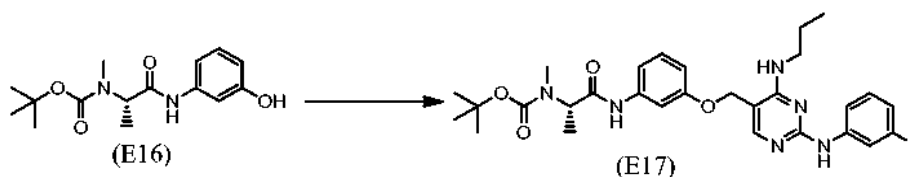
[Fórmula 168]



A paladio al 10 %-carbono (100 mg), se añadió una solución de 1-((3-(benciloxi)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E15, 166 mg) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas y 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1-((3-hidroxifenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E16, 136 mg). EM m/z (M+H): 295,2

(5)

[Fórmula 169]

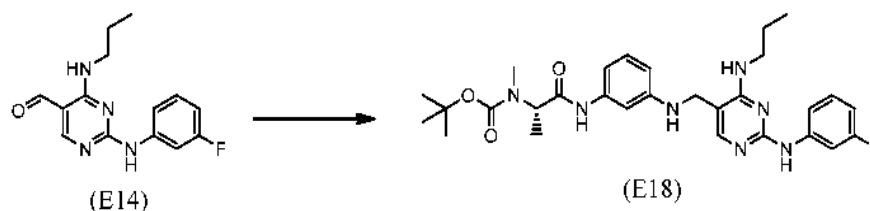


A una solución de 1-((3-hidroxifenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E16, 68 mg), una solución de 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)metanol (E13, 50 mg) y trifetilfosfina (52 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió una solución al 40 % de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (86 μ l) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 70 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 1-((3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)metoxi)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E17, 54 mg).

EM m/z (M+H): 553,3

(6)

[Fórmula 170]



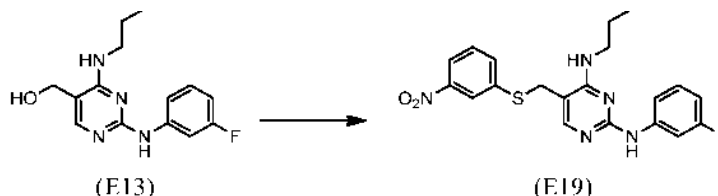
A una solución de 1-((3-aminofenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (B9, 28 mg) y 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carbaldehído (E14, 24 mg) en cloruro de metileno (2 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (28 mg) y ácido acético (50 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso

saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 60 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 1-((3-(((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)metil)amino)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E18, 33 mg).

EM m/z (M+H): 552,3

(7)

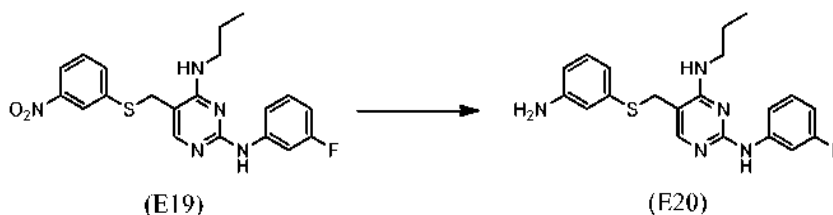
[Fórmula 171]



A una solución de 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)metanol (E13, 20 mg) y 3-nitrotiofenol (17 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadieron tributilfosfina (36 μ l) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (28 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron tributilfosfina (36 μ l) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (28 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 8 horas y 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 40 % de hexano en acetato de etilo) para obtener N²-(3-fluorofenil)-5-(((3-nitrofenil)tio)metil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (E19, 19 mg) en forma de un sólido de color amarillo. EM m/z (M+H): 414,3

(8)

[Fórmula 172]

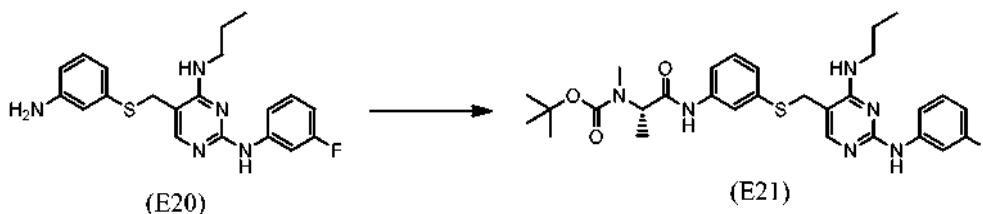


A una solución de N²-(3-fluorofenil)-5-(((3-nitrofenil)tio)metil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (E19, 160 mg) en etanol (4 ml) y acetato de etilo (8 ml), se añadió cloruro de estaño (II) (739 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5-(((3-aminofenil)tio)metil)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (E20).

EM m/z (M+H): 384,3

(9)

[Fórmula 173]



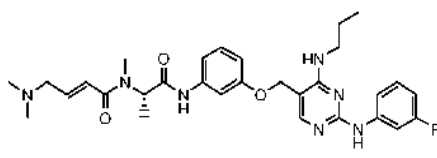
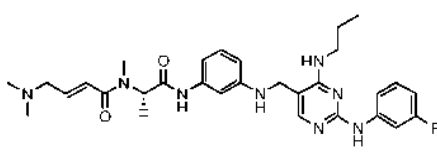
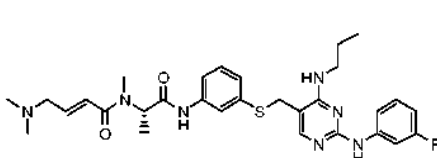
A la 5-(((3-aminofenil)tio)metil)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (E20) obtenida anteriormente, N-Boc-N-metil-L-alanina (179 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (169 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (119 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (2,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (299 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 28 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 1-((3-(((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)metil)tio)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo oleoso (E21, 47 mg). EM m/z (M+H): 569,4

(10) De la misma manera que la del Ejemplo 1 o el Ejemplo 14, Se obtuvieron los Compuestos (6-20) a (6-22).

5

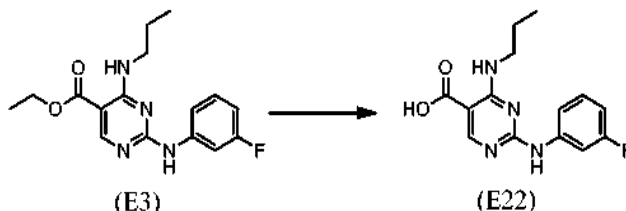
[Tabla 58]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
6-20*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,78 (1H, s), 7,77-7,75 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,25-6,90 (4H, m), 6,71-6,63 (1H, m), 6,46-6,39 (1H, m), 5,48 (1H, dt), 5,28 (1H, d), 4,88 (2H, s), 3,52-3,43 (3H, m), 3,11 (2H, d), 3,01 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,74-1,62 (2H, m), 1,43 (3H, d), 1,00 (3H, t)
6-21*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,85-7,78 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,26-7,07 (3H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 6,82-6,76 (1H, m), 6,71-6,63 (1H, m), 6,50-6,43 (1H, m), 5,83-5,73 (1H, m), 5,33-5,24 (1H, m), 4,06 (2H, d), 3,49-3,40 (3H, m), 3,11 (3H, d), 3,01 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,71-1,57 (2H, m), 1,42 (3H, d), 0,96 (3H, t)
6-22*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,88 (1H, s), 7,78 (1H, dt, J = 11,5, 2,0Hz), 7,71 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,36-6,95 (7H, m), 6,65 (1H, td, J = 8,3, 2,0Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,45 (1H, t, J = 5,3Hz), 5,28 (1H, c, J = 6,6Hz), 3,92 (2H, s), 3,55-3,45 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,01 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,77-1,63 (2H, m), 1,42 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Ejemplo 25]

10 (1)

[Fórmula 174]



15

A una solución de 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (E3, 247 mg) en etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 2,0 mol/l (0,78 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió hidróxido sódico acuoso 2,0 mol/l (0,39 ml) a 50 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l a la mezcla de reacción hasta que la mezcla se volvió ácida. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener ácido 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E22, 130 mg).

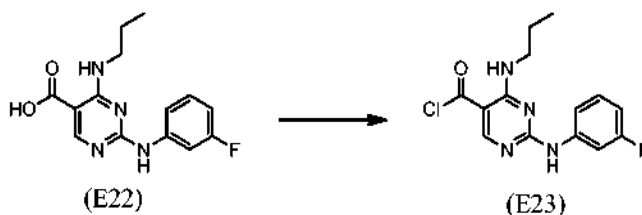
20

EM m/z (M+H): 290,1

(2)

25

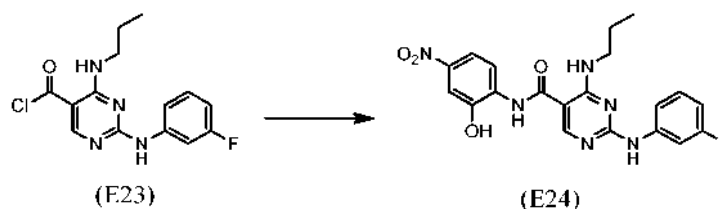
[Fórmula 175]



A ácido 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxílico (E22, 19 mg), se añadió cloruro de tionilo (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió tolueno a la mezcla. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener cloruro de 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carbonilo (E23) en forma de un sólido de color blanco.

(3)

[Fórmula 176]

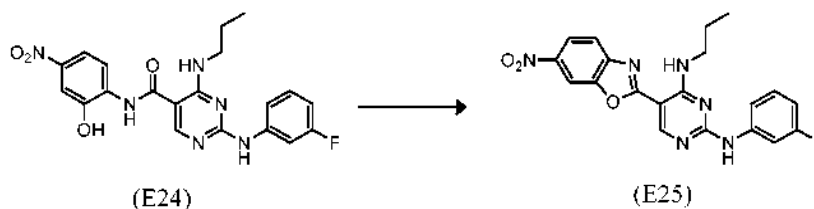


A cloruro de 2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carbonilo (E23) obtenido anteriormente y 2-amino-5-nitrofenol (15 mg), se añadió 1,4-dioxano (1,5 ml) a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y después usando un sistema de reacción de microondas, la mezcla se agitó a 210 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 20 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-((3-fluorofenil)amino)-N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E24, 11 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

EM m/z (M+H): 427,3

(4)

[Fórmula 177]

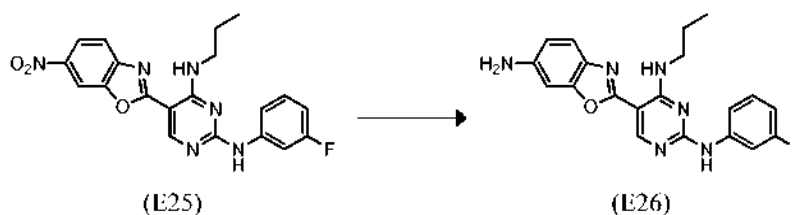


A 2-((3-fluorofenil)amino)-N-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida (E24, 11 mg) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (15 mg), se añadió xileno (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 155 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 80 % de acetato de etilo en metanol). Al material sólido obtenido, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió acetato de etilo y el material sólido se recogió por filtración para obtener N²-(3-fluorofenil)-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-yl)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (E25) en forma de un sólido de color amarillo.

EM m/z (M+H): 409,3

(5)

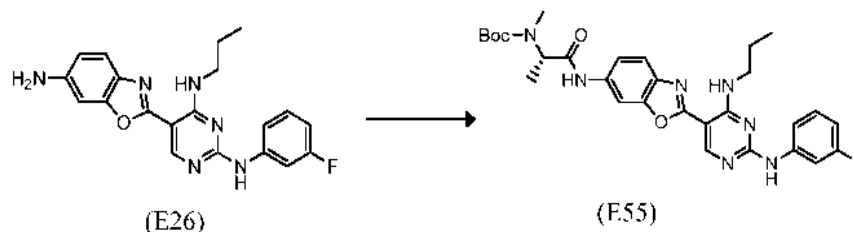
[Fórmula 178]



A una solución de N²-(3-fluorofenil)-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (E25) obtenida anteriormente en etanol (1,5 ml) y acetato de etilo (1,5 ml), se añadió cloruro de estaño (II) (49 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para obtener 5-(6-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (E26).

(6)

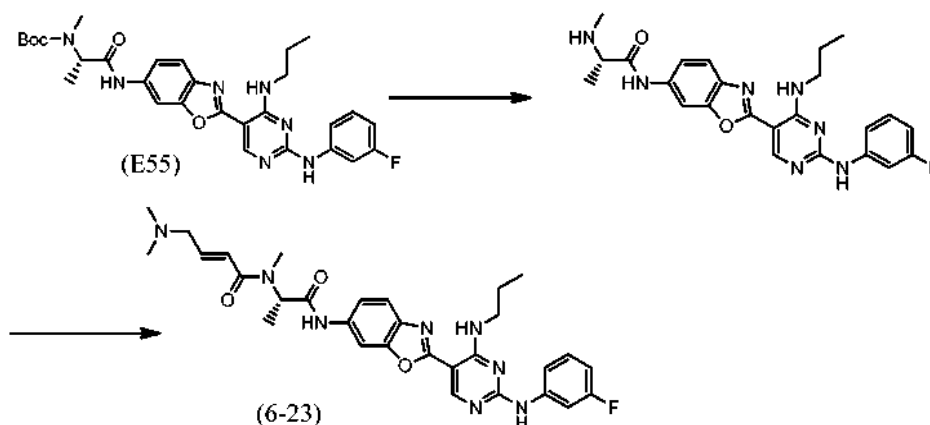
[Fórmula 179]



Usando 5-(6-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (E26), se obtuvo (1-((2-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)benzo[d]oxazol-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E55) de la misma manera que la del Ejemplo 1, (5).

(7)

[Fórmula 180]



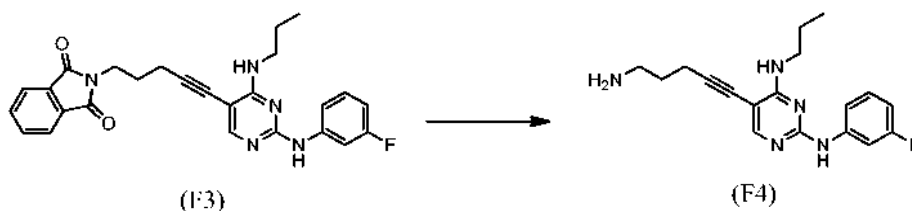
Usando (1-((2-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)benzo[d]oxazol-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (E55), se obtuvo (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((2-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)benzo[d]oxazol-6-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (6-23)* de la misma manera que la del Ejemplo 1, (6) y el Ejemplo 1, (8).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,00-8,93 (2H, m), 8,79 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,88 (1H, d, J = 10,6Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,27-7,13 (4H, m), 7,02 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,74 (1H, td, J = 7,9, 2,0Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,40-5,26 (1H, m), 3,71-3,61 (2H, m), 3,12 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,05 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,88-1,75 (2H, m), 1,46 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,09 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Ejemplo 35]

(1)

[Fórmula 184]

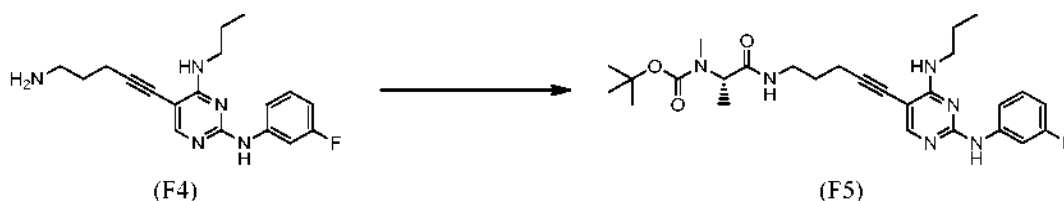


5 A una solución de 2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (F3, 2,51 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y etanol (10 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (5,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos a reflujo con calentamiento. A la mezcla de reacción, se añadió etanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 20 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió éter diisopropílico, el material insoluble se retiró por filtración y después se añadió agua al filtrado. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5-(5-amino-1-pentin-1-il)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F4, 1,10 g) en forma de un sólido de color blanco.

10 EM m/z (M+H): 328,2

15 (5)

[Fórmula 185]

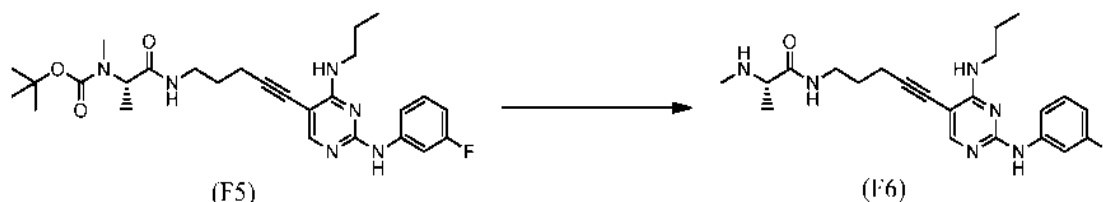


20 A una solución de 5-(5-amino-1-pentin-1-il)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F4, 91 mg), N-Boc-N-metil-L-alanina (113 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (107 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (75 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (194 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas y 20 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 75 a 25 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-yl(metil)carbamato de (S)-terc-butilo oleoso (F5, 103 mg).

25 EM m/z (M+H): 513,3

30 (6)

[Fórmula 186]

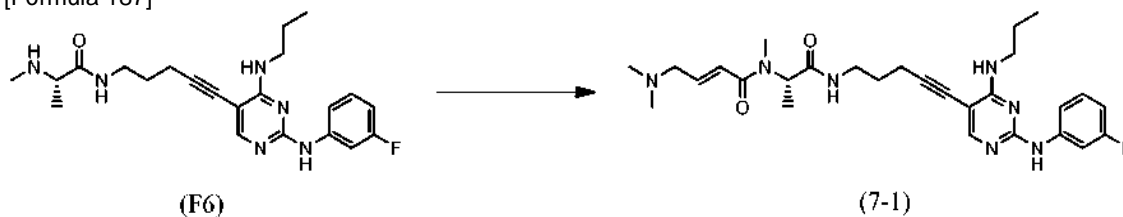


35 A una solución de 1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-yl(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (F5, 103 mg) en 1,4-dioxano (2 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (S)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-2-(metilamino)propanamida (F6) (94 mg) en forma de un sólido de color blanco.

40 EM m/z (M+H): 413,2

45 (7)

[Fórmula 187]

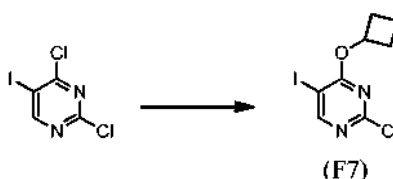


- 5 A una solución de clorhidrato del ácido 4-dimetilaminocrotónico (307 mg) en N,N-dimetilformamida (9 ml), se añadió N-metilmorfolina (682 μ l) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. Después, se añadió cloroformiato de isobutilo (204 μ l) a la mezcla en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió diclorhidrato de (S)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-2-(metilamino)propanamida (F6) (300 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de
- 10 reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 gotas) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 90 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (7-1, 208 mg).
- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,96 (1H, s), 7,82 (1H, dt, J = 11,9, 2,3Hz), 7,26-7,16 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 7,08-7,04 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 7,9, 2,3Hz), 6,59-6,48 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,31-6,22 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,55-3,47 (2H, m), 3,49-3,39 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,81-1,69 (2H, m), 1,71-1,64 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,9Hz)

[Ejemplo 36]

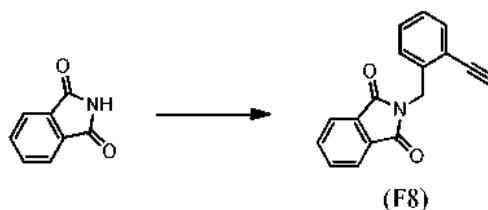
- 20 (1)

[Fórmula 188]



- 25 A una solución de ciclobutanol (117 μ l) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió terc-butoxipotasio (100 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (Mezcla de reacción A).
- 30 A una solución de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (205 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió la Mezcla de reacción A mencionada anteriormente en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-cloro-4-ciclobutoxi-5-yodopirimidina (F7).
- 35 EM m/z (M+H): 311,0
(2)

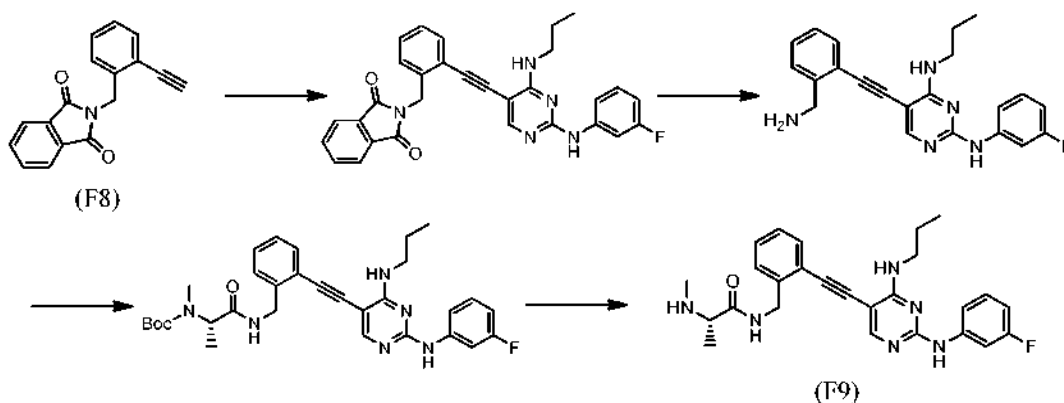
[Fórmula 189]



- 40 A una solución de alcohol 2-etinilbencílico (1,00 g), ftalimida (2,20 g) y trifetilfosfina (3,96 g) en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 mol/l) en tolueno (7,9 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el
- 45 residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 96 a 66 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-(2-etinilbencil)isoindolin-1,3-diona (F8, 1,44 g) en forma de un sólido de color naranja

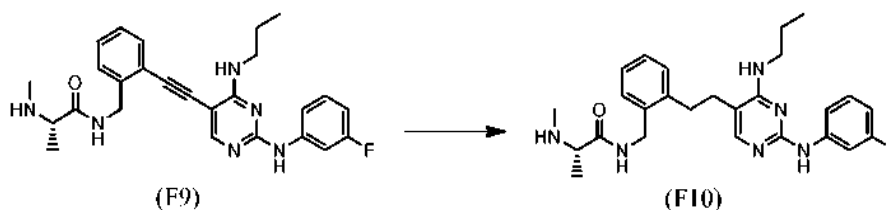
pálido.
EM m/z (M+H): 262,2
(3)

5 [Fórmula 190]



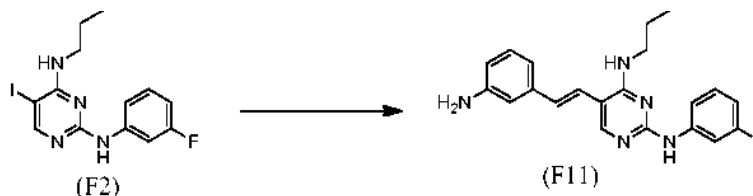
10 De la misma manera que la del Ejemplo 35, (3) a (6), se obtuvo diclorhidrato de (S)-N-(2-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etil)encil)-2-(metilamino)propanamida (F9) a partir de 2-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etil)encil)isoinindolin-1,3-diona (F8).
EM m/z (M+H): 461,4
(4)

15 [Fórmula 191]



20 Se preparó una solución de diclorhidrato de (S)-N-(2-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etil)encil)-2-(metilamino)propanamida (F9) (50 mg) en metanol (5 ml) y se realizó hidrogenación a temperatura ambiente y con un caudal de 1 ml/minuto en un reactor de hidrogenación de tipo flujo ajustado con un cartucho de paladio al 10 %-carbono. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (S)-N-(2-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etil)encil)-2-(metilamino)propanamida (F10) (43 mg) en forma de un sólido de color blanco.
25 EM m/z (M+H): 465,4
(5)

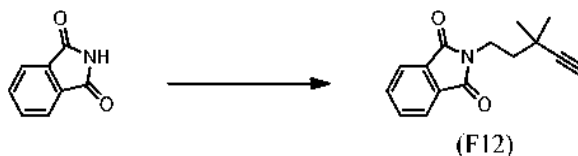
[Fórmula 192]



30 A una solución de 3-vinilanilina (19 μ l), N²-(3-fluorofenil)-5-yodo-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F2, 51 mg) y acetato de paladio (II) (3 mg) en acetonitrilo (1,5 ml), se añadió trietilamina (68 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se agitó a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (E)-5-(3-aminostiril)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F11, 14 mg).
35 EM m/z (M+H): 364,3
(6)

40

[Fórmula 193]



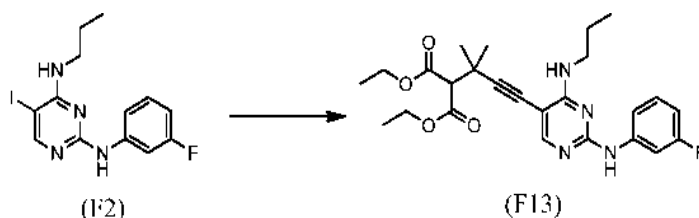
(F12)

5 A una solución de 3,3-dimetil-4-pentin-1-ol (6,3 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en Chemistry A European Journal, 2005, 11, pp. 308-320, trifenilfosfina (29,4 g) y ftalimida (16,5 g) en tetrahidrofurano (200 ml), se añadió gota a gota una solución 2,2 mol/l de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (51 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron acetato de etilo, el material insoluble se retiró por filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-(3,3-dimetil-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (F12, 7,1 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 242,1

15 (7)

[Fórmula 194]



(F12)

(F13)

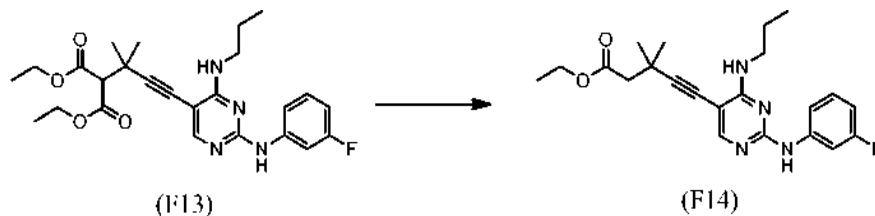
20 A una solución de 2-(2-metil-3-butin-2-il)malonato de dietilo sintetizado de acuerdo con el método descrito en Chemistry A European Journal, 2005, 11, pp. 308-320 (3,3 g), A N²-(3-fluorofenil)-5-yodo-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F2, 868 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (161 mg) y yoduro de cobre (I) (88 mg) en N,N-dimetilformamida (15 ml), se añadió trietilamina (1,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (132 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 94 a 64 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-(4-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-2-metil-3-butin-2-il)malonato de dietilo (F13, 803 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

EM m/z (M+H): 471,4

(8)

35

[Fórmula 195]



(F13)

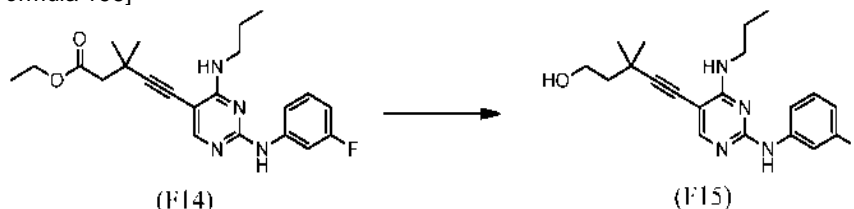
(F14)

40 A 2-(4-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-2-metil-3-butin-2-il)malonato de dietilo (F13, 400 mg) y bromuro sódico (437 mg), se añadieron agua (140 µl) y dimetilsulfóxido (10 ml) a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y después usando un sistema de reacción de microondas, la mezcla se agitó a 190 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 94 a 64 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-3,3-dimetil-4-

pentinoato de etilo (F14, 64 mg).
EM m/z (M+H): 399,4
(9)

5

[Fórmula 196]



10

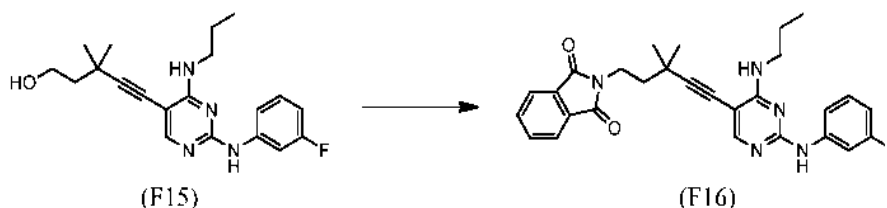
A una solución de 5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-3,3-dimetil-4-pentinoato de etilo (F14, 120 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (114 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y después se añadió sulfato sódico acuoso saturado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 28 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-3,3-dimetil-4-pent-1-ol (F15, 75 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z (M+H): 357,3

15

(10)

20

[Fórmula 197]



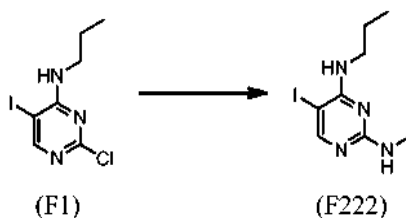
25

A una solución de 5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-3,3-dimetil-4-pent-1-ol (F15, 75 mg), ftalimida (93 mg) y trifetilfosfina (165 mg) en tetrahidrofurano (3,5 ml), se añadió una solución 1,9 mol/l de azodicarboxilato de diisopropilo en tolueno (332 µl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 92 a 52 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-3,3-dimetil-4-pent-1-il)isoindolin-1,3-diona (F16, 129 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30

EM m/z (M+H): 486,4
(11)

[Fórmula 198]



35

A una solución de 2-cloro-5-yodo-N-propilpirimidin-4-amina (F1, 46,3 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se añadió una solución 9,8 mol/l de metilamina en metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y después usando un sistema de reacción de microondas, la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 40 a 27 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 5-yodo-N²-metil-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F222, 32,4 mg) en forma de un sólido de color blanco.

40

EM m/z (M+H): 293,1

(12) Usando 2,4-dicloro-5-yodopirimidina, se obtuvieron los Intermedios (F17) a (F22) y los Intermedios (F176) a

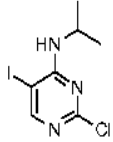
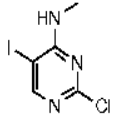
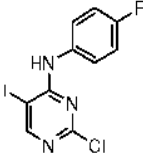
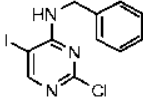
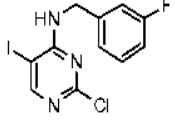
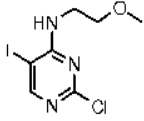
45

(F186) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (1) o el Ejemplo 36, (1).

[Tabla 59]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F17		-
F18		-
F19		EM m/z (M-H): 363,0
F20		-
F21		-
F22		-
F176		EM m/z (M-H): 308,0
F177		EM m/z (M+H): 299,0
F178		EM m/z (M+H): 285,0
F179		EM m/z (M+H): 299,0
F180		EM m/z (M+H): 284,0

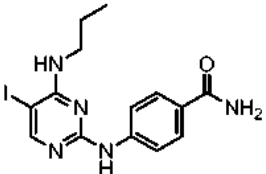
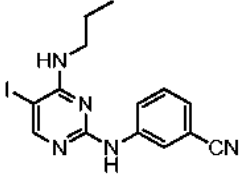
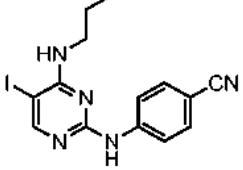
[Tabla 60]

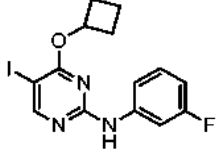
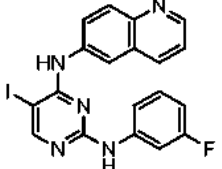
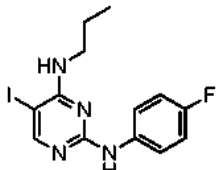
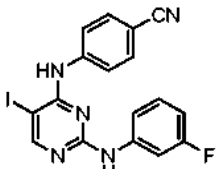
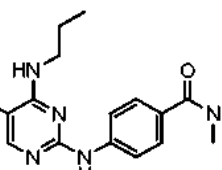
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F181		EM m/z (M+H): 298,0
F182		EM m/z (M+H): 270,0
F183		EM m/z (M+H): 350,0
F184		EM m/z (M+H): 346,0
F185		EM m/z (M+H): 364,0
F186		EM m/z (M+H): 314,0

(13) De la misma manera que la del Ejemplo 35, (2) o el Ejemplo 36, (11), Se obtuvieron los Intermedios (F23) a (F39), los Intermedios (F187) a (F234) y los Intermedios (F327).

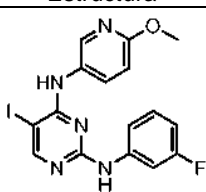
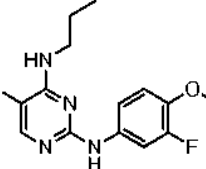
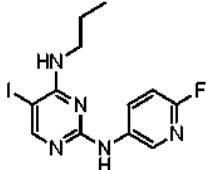
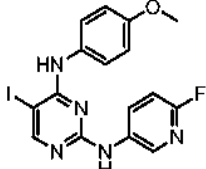
5

[Tabla 61]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F23		-
F24		-
F25		EM m/z (M+H): 380,2

F26		-
F27		-
F28		EM m/z (M+H): 373,1
F29		-
F30		-

[Tabla 62]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F31		-
F32		-
F33		-
F34		-

F35		-
F36		-
F37		-
F38		-
F39		-

[Tabla 63]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F187		EM m/z (M+H): 421,3
F188		EM m/z (M+H): 389,4
F189		EM m/z (M+H): 394,1
F190		EM m/z (M-H): 383,2
F191		EM m/z (M+H): 409,1

F192		EM m/z (M+H): 409,1
F193		EM m/z (M+H): 409,1
F194		EM m/z (M+H): 459,2
F195		EM m/z (M+H): 409,1

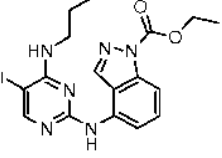
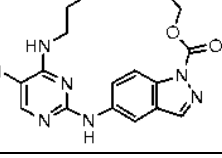
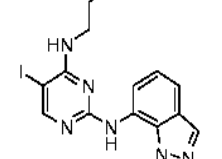
[Tabla 64]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F196		EM m/z (M+H): 409,1
F197		EM m/z (M+H): 409,1
F198		-
F199		EM m/z (M+H): 381,1
F200		EM m/z (M+H): 403,1
F201		EM m/z (M+H): 412,1

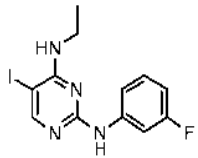
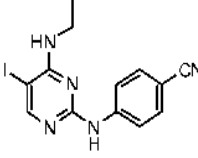
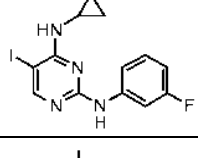
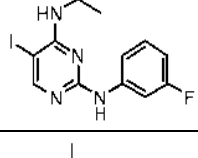
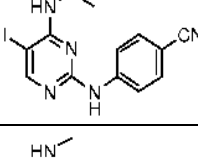
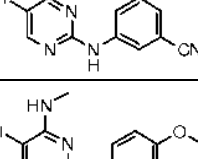
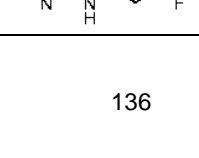
F202		EM m/z (M+H): 436,1
F203		EM m/z (M+H): 370,1
F204		EM m/z (M+H): 384,1

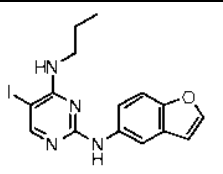
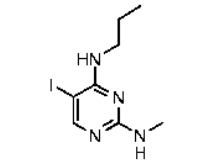
[Tabla 65]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F205		EM m/z (M+H): 360,2
F206		EM m/z (M+H): 367,1
F207		EM m/z (M+H): 374,1
F208		EM m/z (M+H): 381,1
F209		EM m/z (M+H): 360,2
F210		EM m/z (M+H): 467,1

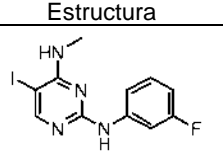
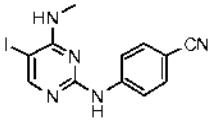
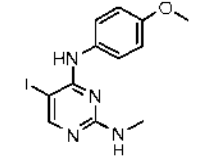
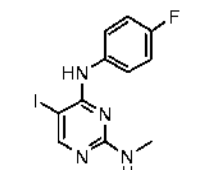
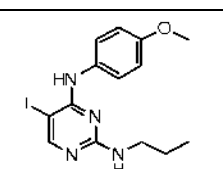
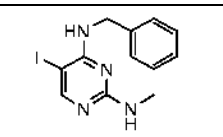
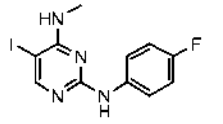
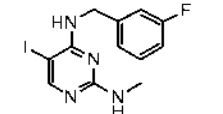
F211		EM m/z (M+H): 467,2
F212		EM m/z (M+H): 467,2
F213		EM m/z (M+H): 467,2

[Tabla 66]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F214		EM m/z (M+H): 359,1
F215		EM m/z (M+H): 366,1
F216		EM m/z (M+H): 371,2
F217		EM m/z (M+H): 373,1
F218		-
F219		EM m/z (M+H): 352,1
F220		EM m/z (M+H): 375,1

F221		EM m/z (M+H): 395,1
F222		EM m/z (M+H): 293,1

[Tabla 67]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F223		EM m/z (M+H): 345,1
F224		-
F225		EM m/z (M+H): 357,1
F226		EM m/z (M+H): 345,1
F227		EM m/z (M+H): 385,1
F228		EM m/z (M+H): 341,1
F229		EM m/z (M-H): 343,1
F230		EM m/z (M+H): 359,1

[Tabla 68]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F231		EM m/z (M+H): 371,1
F232		EM m/z (M+H): 378,1
F233		EM m/z (M+H): 399,1
F234		EM m/z (M+H): 399,1
F327		-

(14) De la misma manera que la del Ejemplo 35, (3), se obtuvieron los Intermedios (F40) a (F56) y los Intermedios (F235) a (F241).

5

[Tabla 69]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F40		EM m/z (M+H): 483,2
F41		-
F42		EM m/z (M+H): 465,3
F43		-

ES 2 657 955 T3

F44		-
F45		EM m/z (M+H): 458,3
F46		-
F47		EM m/z (M+H): 511,4

[Tabla 70]

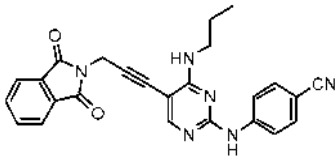
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F48		-
F49		-
F50		-
F51		-
F52		-

ES 2 657 955 T3

F53		-
F54		-
F55		-
F56		-
F235		EM m/z (M-H): 504,3

[Tabla 71]

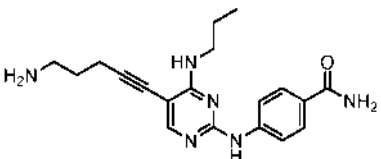
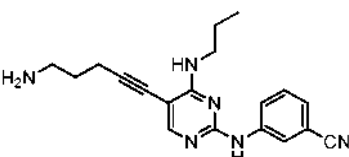
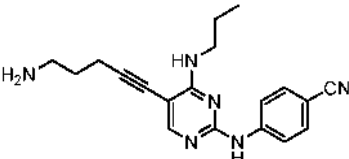
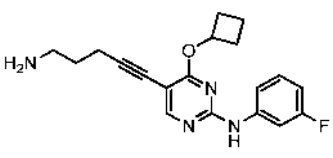
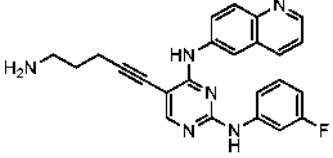
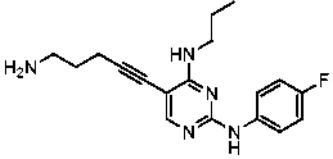
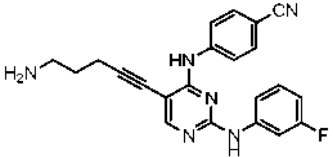
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F236		-
F237		EM m/z (M+H): 437,3
F238		EM m/z (M+H): 445,3
F239		EM m/z (M+H): 430,3
F240		EM m/z (M+H): 437,3

F241		EM m/z (M+H): 437,4
------	---	---------------------

(15) De la misma manera que la del Ejemplo 35, (4), Se obtuvieron los Intermedios (F57) a (F73), los Intermedios (F242) a (F248) y los Intermedios (F328).

5

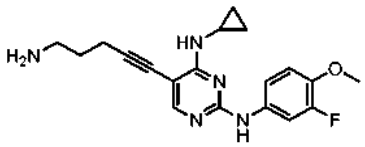
[Tabla 72]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F57		EM m/z (M+H): 353,2
F58		-
F59		EM m/z (M+H): 335,3
F60		-
F61		-
F62		-
F63		-

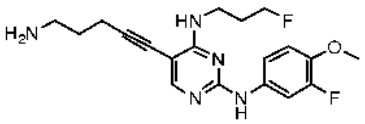
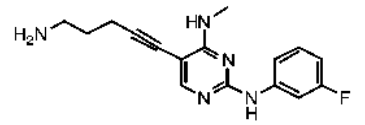
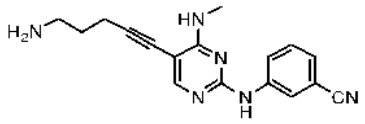
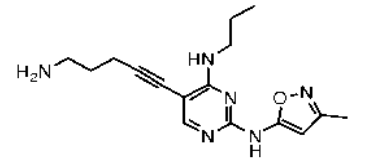
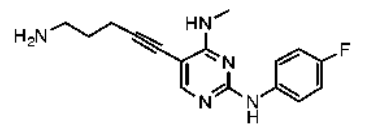
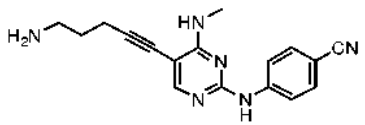
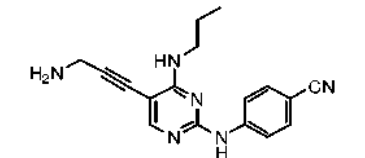
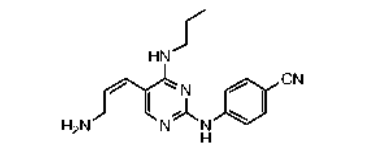
F64		EM m/z (M+H): 381,4
-----	--	---------------------

[Tabla 73]

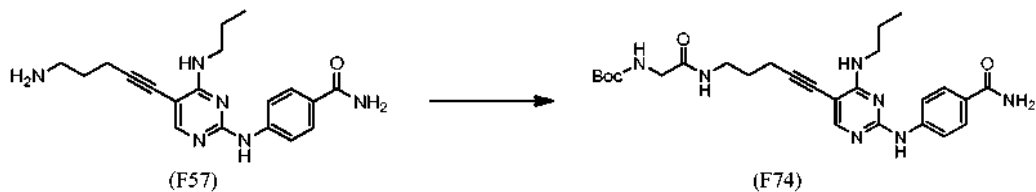
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F65		-
F66		-
F67		-
F68		-
F69		-
F70		-
F71		-
F72		-

F73		-
-----	---	---

[Tabla 74]

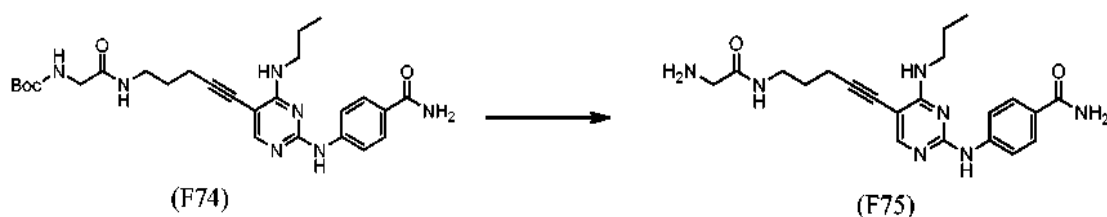
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F242		EM m/z (M+H): 376,3
F243		EM m/z (M+H): 300,2
F244		EM m/z (M+H): 307,2
F245		-
F246		EM m/z (M+H): 300,3
F247		EM m/z (M+H): 307,3
F248		EM m/z (M+H): 307,3
F328		EM m/z (M+H): 309,3

[Fórmula 199]



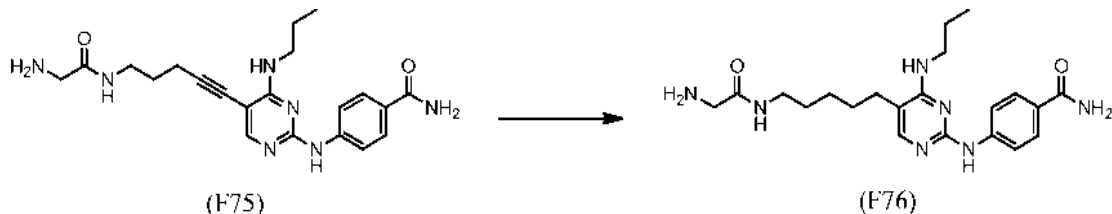
5 Usando 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida (F57), se obtuvo 2-((5-(2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (F74) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (5). (17)

10 [Fórmula 200]



15 Usando 2-((5-(2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (F74), se obtuvo diclorhidrato de 4-((5-(5-(2-aminoactamido)-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida (F75) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (6). (18)

20 [Fórmula 201]

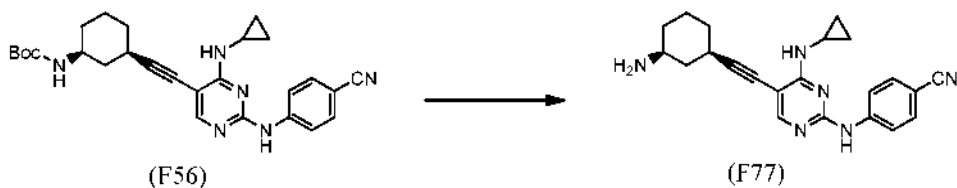


25 Se preparó una solución mixta de diclorhidrato de 4-((5-(5-(2-aminoactamido)-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida (F75) (100 mg) en metanol (60 ml) y ácido acético (4 ml), y se realizó hidrogenación a temperatura ambiente y un caudal de 1 ml/minuto en un reactor de hidrogenación de tipo flujo ajustado con un cartucho de paladio al 10 %-carbono. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener diclorhidrato de 4-((5-(5-(2-aminoactamido)pentil)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida (F76) (90 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 414,3

30 (19)

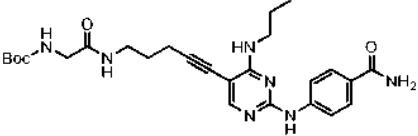
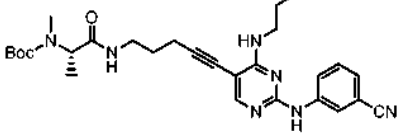
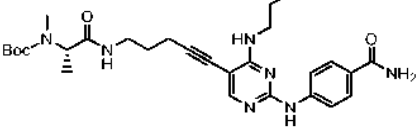
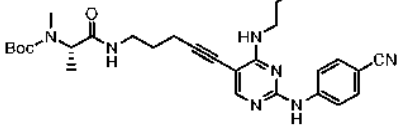
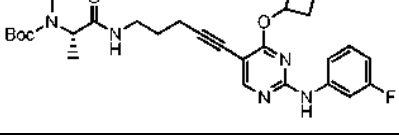
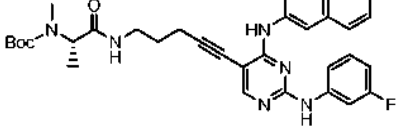
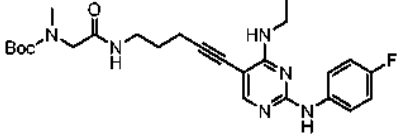
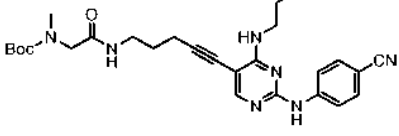
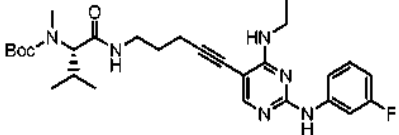
[Fórmula 202]



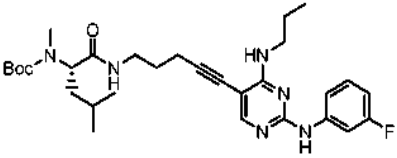
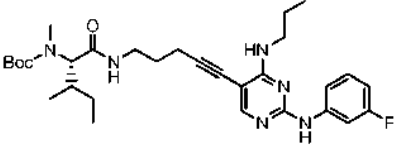
35 Usando ((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (F56), se obtuvo diclorhidrato de 4-((5-(((1S,3R)-3-aminociclohexil)etnil)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (F77) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (6).

40 (20) De la misma manera que la del Ejemplo 35, (5), se obtuvieron los Intermedios (F78) a (F126), los Intermedios (F249) a (F287) y los Intermedios (F329) y (F330).

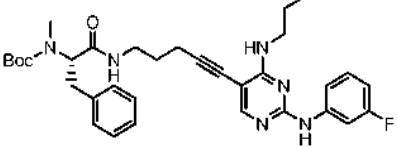
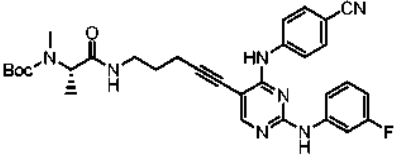
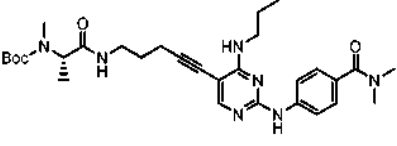
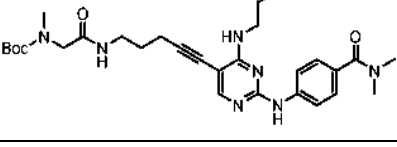
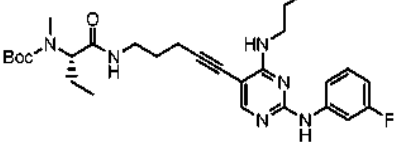
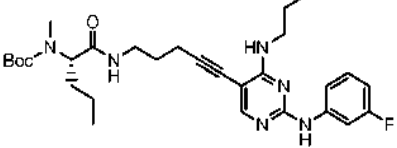
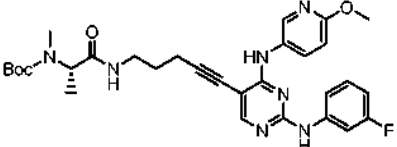
[Tabla 75]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F78		-
F79		-
F80		EM m/z (M+H): 538,3
F81		EM m/z (M+H): 520,4
F82		-
F83		-
F84		EM m/z (M+H): 499,4
F85		EM m/z (M+H): 506,4
F86		EM m/z (M+H): 541,5

ES 2 657 955 T3

F87		EM m/z (M+H): 555,5
F88		-

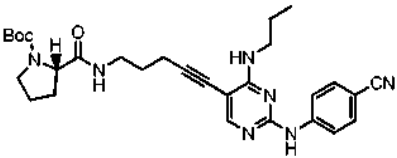
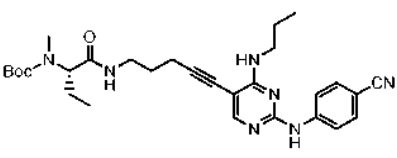
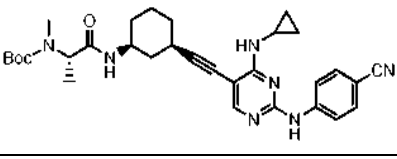
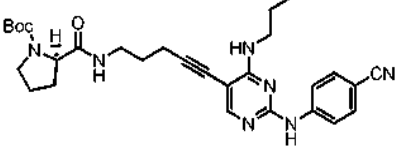
[Tabla 76]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F89		-
F90		-
F91		EM m/z (M+H): 566,5
F92		EM m/z (M+H): 552,5
F93		-
F94		-
F95		-

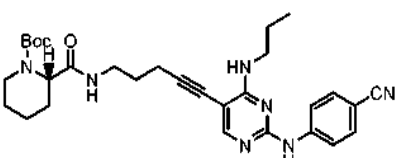
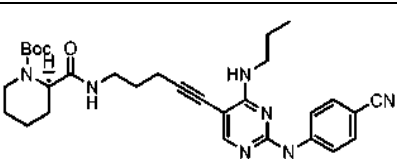
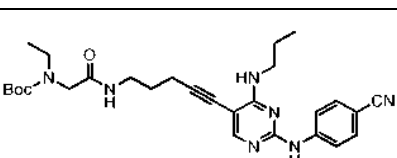
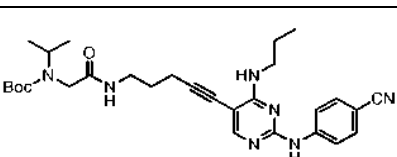
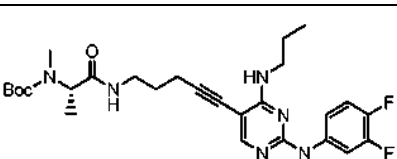
F96		-
F97		-
F98		-

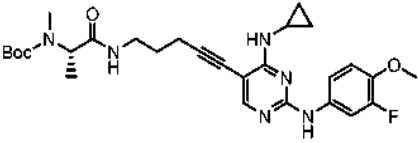
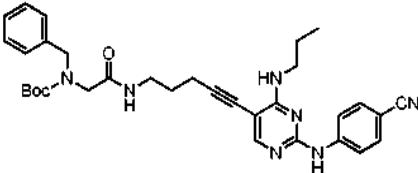
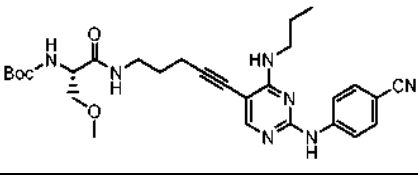
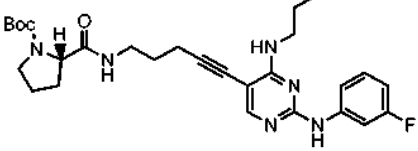
[Tabla 77]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F99		-
F100		-
F101		-
F102		-
F103		-
F104		EM m/z (M+H): 520,4

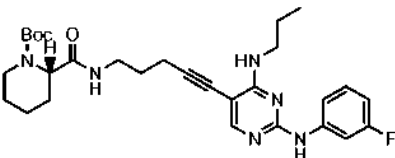
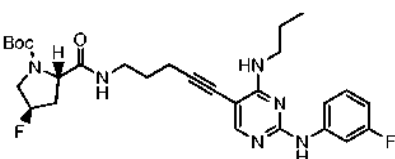
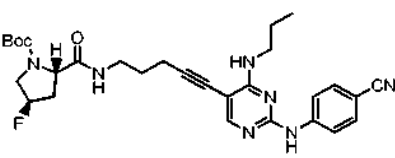
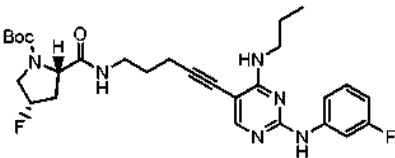
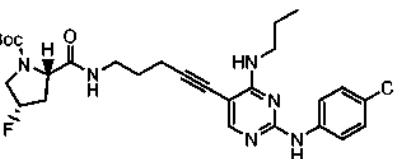
F105		EM m/z (M+H): 532,4
F106		-
F107		-
F108		-

[Tabla 78]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F109		-
F110		-
F111		-
F112		-
F113		-

F114		-
F115		-
F116		-
F117		-

[Tabla 79]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F118		-
F119		-
F120		-
F121		-
F122		-

F123		-
F124		-
F125		-
F126		-

[Tabla 80]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F249		EM m/z (M+H): 561,2
F250		-
F251		EM m/z (M+H): 555,4
F252		EM m/z (M+H): 555,4
F253		EM m/z (M+H): 562,4

ES 2 657 955 T3

F254		EM m/z (M+H): 562,4
F255		-
F256		-
F257		EM m/z (M+H): 534,4

[Tabla 81]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F258		EM m/z (M+H): 548,4
F259		EM m/z (M+H): 541,4
F260		EM m/z (M+H): 541,4
F261		EM m/z (M+H): 548,4
F262		EM m/z (M+H): 548,4

ES 2 657 955 T3

F263		EM m/z (M+H): 548,5
F264		EM m/z (M+H): 562,4
F265		EM m/z (M+H): 515,4
F266		EM m/z (M+H): 527,4
F267		EM m/z (M+H): 513,4

[Tabla 82]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F268		EM m/z (M+H): 522,4
F269		EM m/z (M-H): 502,4
F270		EM m/z (M+H): 497,4
F271		EM m/z (M+H): 500,4

F272		EM m/z (M+H): 512,4
F273		EM m/z (M+H): 515,4
F274		EM m/z (M+H): 515,4
F275		EM m/z (M+H): 527,5
F276		EM m/z (M+H): 527,5
F277		EM m/z (M+H): 513,4

[Tabla 83]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F278		EM m/z (M+H): 513,4
F279		EM m/z (M+H): 483,4
F280		EM m/z (M+H): 522,4
F281		EM m/z (M+H): 478,4

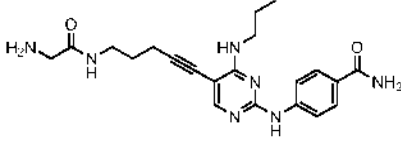
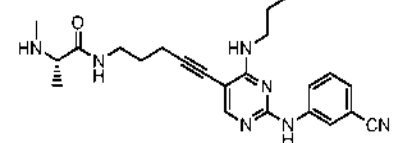
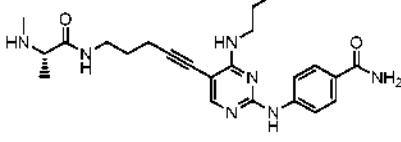
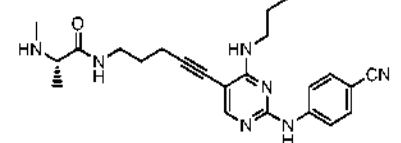
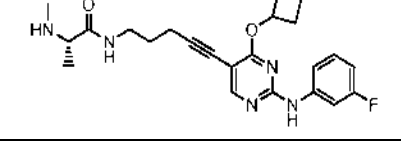
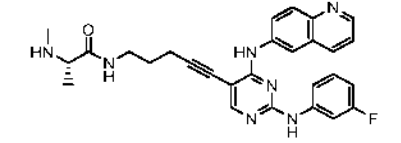
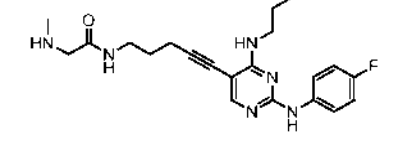
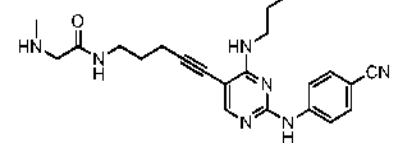
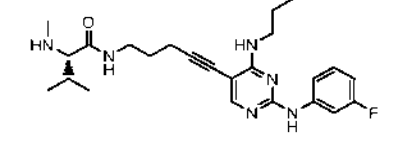
F282		EM m/z (M+H): 471,4
F283		EM m/z (M+H): 478,5
F284		EM m/z (M+H): 492,5
F285		EM m/z (M+H): 511,4
F286		EM m/z (M+H): 533,4
F287		EM m/z (M+H): 525,4

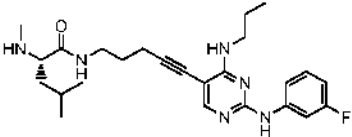
[Tabla 84]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F329		EM m/z (M+H): 480,5
F330		EM m/z (M+H): 494,5

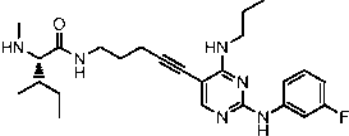
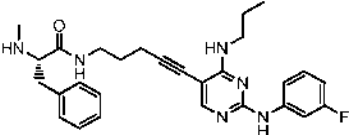
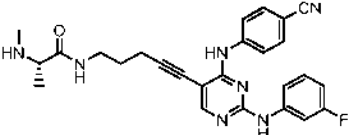
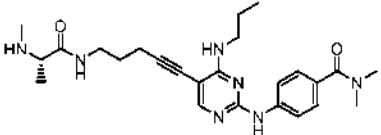
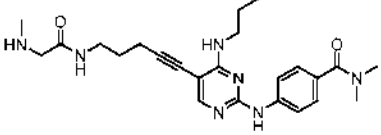
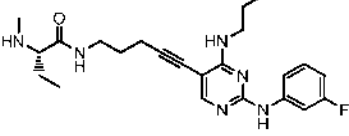
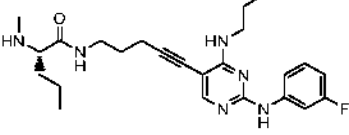
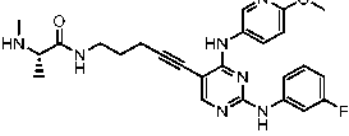
(21) De la misma manera que la del Ejemplo 35, (6), se obtuvieron los Intermedios (F127) a (F175), los Intermedios (F288) a (F326) y los Intermedios (F331) y (F332).

[Tabla 85]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F127		-
F128		-
F129		EM m/z (M+H): 438,3
F130		EM m/z (M+H): 420,4
F131		-
F132		-
F133		EM m/z (M+H): 399,3
F134		EM m/z (M+H): 406,4
F135		-

F136		-
------	---	---

[Tabla 86]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F137		-
F138		-
F139		-
F140		-
F141		-
F142		-
F143		-
F144		-

F145		-
F146		-
F147		-

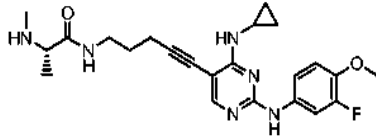
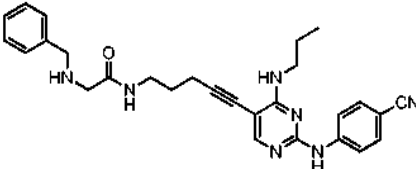
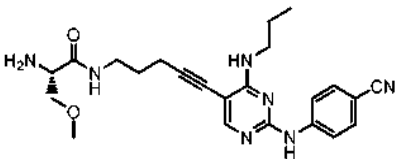
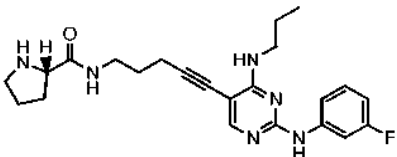
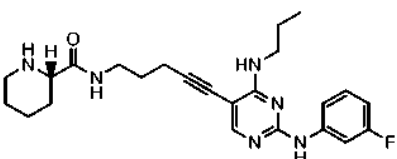
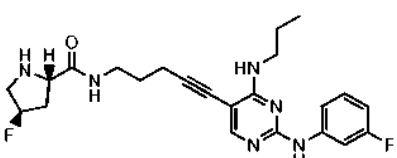
[Tabla 87]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F148		-
F149		-
F150		-
F151		-
F152		-
F153		-

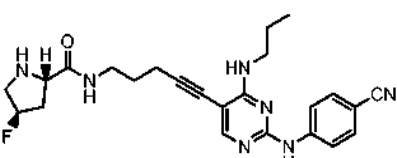
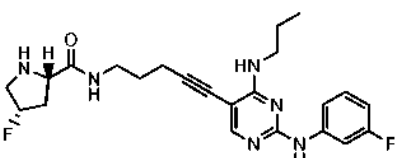
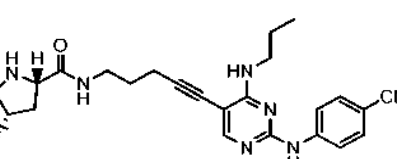
F154		-
F155		-
F156		-
F157		-
F158		-

[Tabla 88]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F159		-
F160		-
F161		-
F162		-

F163		-
F164		-
F165		-
F166		-
F167		-
F168		-

[Tabla 89]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F169		-
F170		-
F171		-

F172		-
F173		-
F174		-
F175		-
F288		EM m/z (M+H): 461,3
F289		-

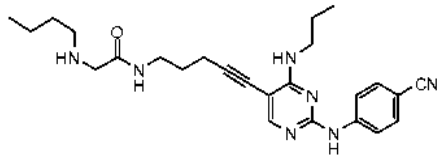
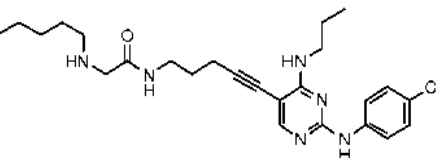
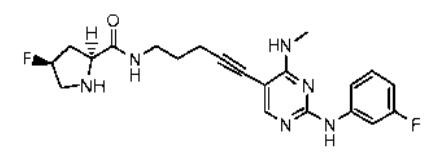
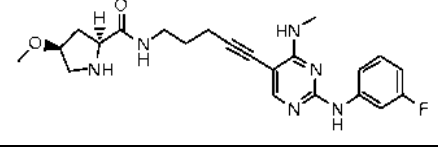
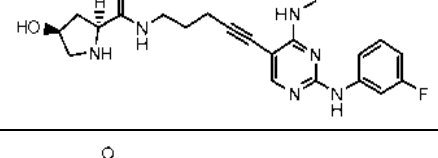
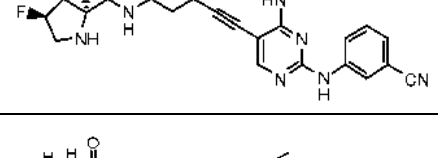
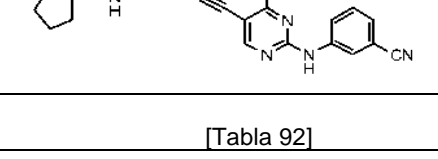
[Tabla 90]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F290		EM m/z (M+H): 455,3
F291		EM m/z (M+H): 455,3
F292		EM m/z (M+H): 462,3

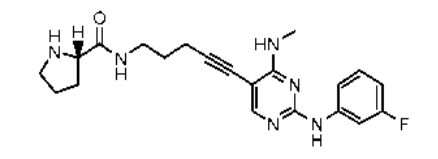
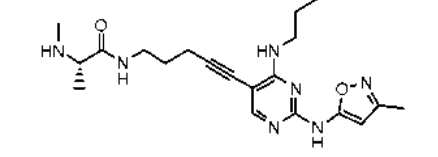
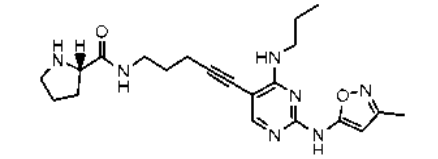
F293		EM m/z (M+H): 462,3
F294		-
F295		-
F296		-
F297		-
F298		EM m/z (M+H): 441,3

[Tabla 91]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F299		EM m/z (M+H): 441,3
F300		EM m/z (M+H): 448,3
F301		EM m/z (M+H): 448,3

F302		-
F303		-
F304		EM m/z (M+H): 415,3
F305		-
F306		-
F307		EM m/z (M+H): 422,3
F308		-

[Tabla 92]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F309		-
F310		EM m/z (M+H): 400,4
F311		EM m/z (M+H): 412,3

F312		EM m/z (M+H): 415,3
F313		EM m/z (M+H): 415,3
F314		EM m/z (M+H): 427,4
F315		EM m/z (M+H): 427,4
F316		EM m/z (M+H): 413,3
F317		EM m/z (M+H): 413,3
F318		EM m/z (M+H): 383,3

[Tabla 93]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
F319		EM m/z (M+H): 422,2
F320		EM m/z (M+H): 378,3
F321		EM m/z (M+H): 371,3

F322		-
F323		-
F324		EM m/z (M+H): 411,3
F325		EM m/z (M+H): 433,3
F326		EM m/z (M+H): 425,3
F331		-
F332		-

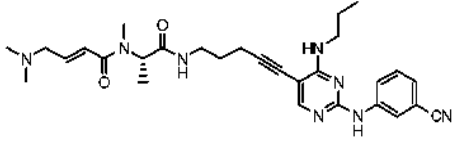
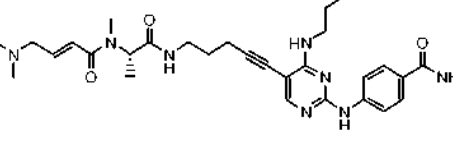
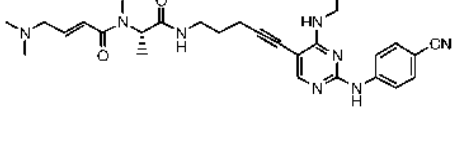
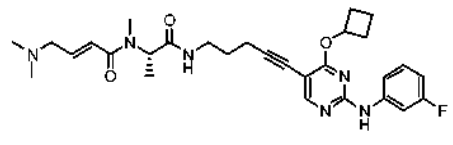
[Ejemplo 37]

De la misma manera que la del Ejemplo 35, Se obtuvieron los Compuestos (7-2) a (7-96).

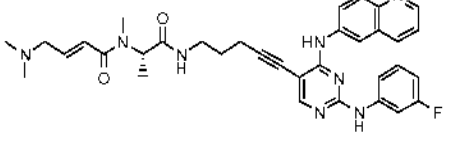
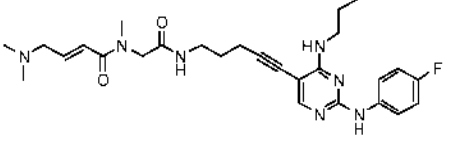
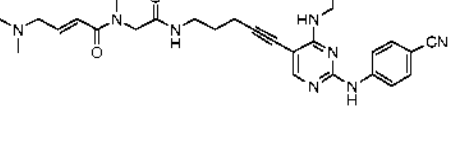
5

[Tabla 94]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-2		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 7,88 (1H, s), 7,81 (4H, s), 6,81-6,76 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,91 (2H, s), 3,55-3,46 (2H, m), 3,41 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,13 (2H, dd, J = 6,6, 1,3Hz), 2,52 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,77-1,69 (4H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)

7-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,41-8,32 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,37-7,34 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 7,3Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,81 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,52-6,24 (2H, m), 5,21 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,54-3,41 (4H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,02 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,73 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz)
7-4		EM m/z (M+H): 549,3
7-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,05 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,3Hz), 6,71 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,44-6,42 (2H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,49-3,45 (4H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,01 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,77-1,66 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
7-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,21 (1H, s), 7,71 (1H, dt, J = 11,7, 2,3Hz), 7,29-7,21 (1H, m), 7,14-7,06 (2H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73 (1H, dt, J = 8,3, 2,3Hz), 6,57-6,47 (1H, m), 6,47-6,35 (1H, m), 5,29-5,15 (2H, m), 3,40 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,14-3,04 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,56-2,44 (4H, m), 2,32-2,18 (8H, m), 1,94-1,67 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz)

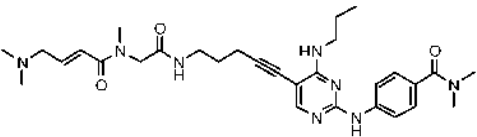
[Tabla 95]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,84 (1H, dd, J = 4,3, 1,7Hz), 8,38-8,31 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,10-8,02 (2H, m), 7,97 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 7,63-7,54 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,3, 4,3Hz), 7,31 (1H, s), 7,21-7,14 (2H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,75-6,59 (2H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,59-3,46 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,52 (2H, t, J = 5,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,86-1,74 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)
7-8		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,60-7,52 (2H, m), 7,04-6,90 (3H, m), 6,88 (1H, s), 6,57 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,03 (1H, s a), 4,03 (2H, s), 3,50-3,40 (4H, m), 3,20 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,64 (4H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)
7-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,20 (1H, s), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,59 (1H, s a), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,27 (1H, s a), 4,04 (2H, s), 3,54-3,40 (4H, m), 3,20 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,48 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,66 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)

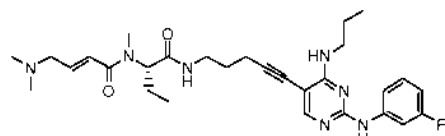
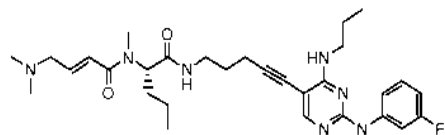
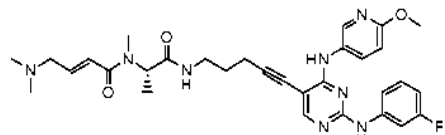
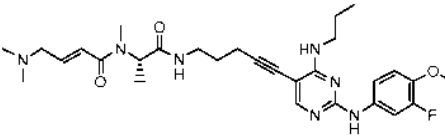
7-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 11,9Hz), 7,22-6,88 (4H, m), 6,68 (1H, t, J = 8,3Hz), 6,46-6,41 (3H, m), 4,52 (1H, d, J = 11,2Hz), 3,54-3,41 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,05 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,37-2,27 (7H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,00 (6H, t, J = 7,3Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,6Hz)
7-11		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,83 (1H, dt, J = 12,1, 2,3Hz), 7,25-7,07 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,3, 2,3Hz), 6,51 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,33 (1H, t, J = 5,9Hz), 5,11 (1H, t, J = 7,6Hz), 3,54-3,42 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,45 (2H, d, J = 7,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,79-1,59 (6H, m), 1,56-1,43 (1H, m), 1,03-0,90 (9H, m)

[Tabla 96]

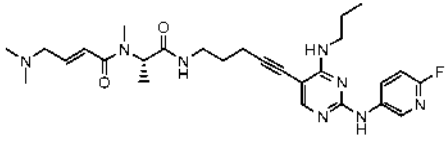
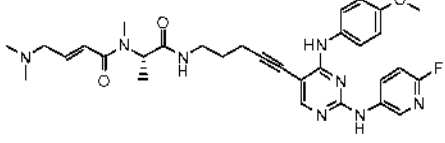
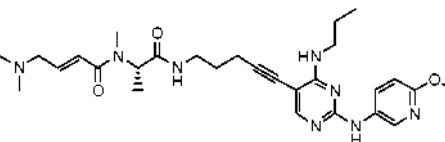
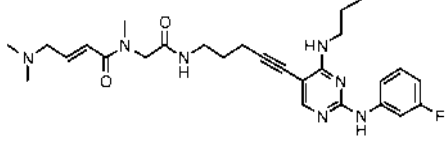
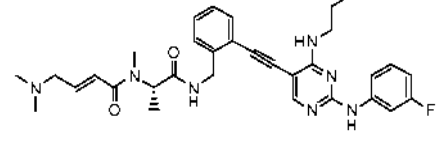
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-12		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,83 (1H, dt, J = 12,1, 2,1 Hz), 7,38 (1H, s), 7,20 (1H, c, J = 7,7Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,3, 1,8Hz), 6,53 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,46-6,37 (2H, m), 4,63 (1H, d, J = 11,2Hz), 3,53-3,40 (4H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 2,1Hz), 3,05 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,21-2,05 (2H, m), 1,78-1,66 (4H, m), 1,43-1,31 (1H, m), 1,02-0,85 (9H, m)
7-13		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,83 (1H, dt, J = 12,1, 2,1 Hz), 7,32-7,09 (8H, m), 6,87 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,1, 2,1 Hz), 6,53 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,35-6,30 (2H, m), 5,33 (1H, t, J = 7,6Hz), 3,57-3,31 (5H, m), 3,08-2,94 (6H, m), 2,32 (2H, t, J = 5,0Hz), 2,25 (6H, s), 1,81-1,63 (4H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz)
7-14		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,44 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,00-7,91 (3H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,30-7,17 (2H, m), 7,12-7,06 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,75 (1H, dt, J = 8,3, 2,4Hz), 6,67-6,58 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,58-3,45 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 4,6Hz), 2,98 (3H, s), 2,56-2,46 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,84-1,70 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)
7-15		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,03 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,52 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,25 (1H, s a), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,54-3,40 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 6,6Hz), 3,07 (6H, s a), 2,99 (3H, s), 2,49-2,39 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,77-1,68 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)

7-16		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,34 (1H, s), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,69 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,13 (1H, s a), 4,04 (2H, s), 3,52-3,40 (4H, m), 3,20 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 6,6Hz), 3,07 (6H, s), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,82-1,66 (4H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
------	---	---

[Tabla 97]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-17		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,83 (1H, dt, J = 12,1, 2,3Hz), 7,26-7,17 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,1, 2,3Hz), 6,56 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32 (1H, t, J = 5,6Hz), 4,91 (1H, t, J = 7,6Hz), 3,54-3,41 (4H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,04-1,65 (6H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
7-18		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,83 (1H, dt, J = 12,1, 2,2Hz), 7,36 (1H, s), 7,21 (1H, c, J = 7,7Hz), 7,10 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,1, 2,2Hz), 6,58 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,33 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,01 (1H, t, J = 7,6Hz), 3,54-3,40 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,96-1,60 (6H, m), 1,35-1,21 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
7-19		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,39 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,22 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 9,2, 2,6Hz), 7,56 (1H, dt, J = 11,7, 2,3Hz), 7,16 (1H, c, J = 7,5Hz), 7,06 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J = 8,6, 2,3Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,66 (1H, dt, J = 8,3, 2,3Hz), 6,64-6,55 (1H, m), 6,46-6,35 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,96 (3H, s), 3,51 (2H, c, J = 6,2Hz), 3,09 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,95 (3H, s), 2,52-2,42 (2H, m), 2,26 (6H, s), 1,80-1,69 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 7,0Hz)</p>
7-20		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 13,9, 2,6Hz), 7,08-7,00 (1H, m), 6,98-6,86 (3H, m), 6,59-6,49 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,26-6,16 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,51-3,40 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,62 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>

[Tabla 98]

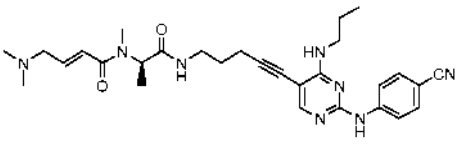
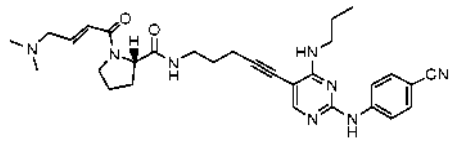
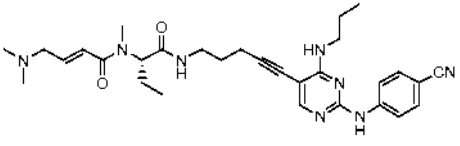
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-21		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,40 (1H, s), 8,25-8,19 (2H, m), 7,95 (1H, s), 7,00-6,85 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 5,9Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,49-3,40 (4H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,01 (3H, s), 2,46-2,39 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,77-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,5Hz)
7-22		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,39-8,17 (2H, m), 8,17-8,05 (2H, m), 8,09 (2H, s), 7,53-7,41 (2H, m), 6,96-6,73 (4H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,82 (3H, s), 3,57-3,41 (2H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,60-2,42 (2H, m), 2,25 (6H, s), 1,88-1,68 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,2Hz)
7-23		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,24 (1H, d, J = 2,6Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,6, 2,6Hz), 7,93 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,79 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,57-6,48 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,20-6,09 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,92 (3H, s), 3,50-3,37 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,66 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,8Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz)
7-24		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,81 (1H, dt, J = 11,9, 2,3Hz), 7,26-7,16 (1H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 7,09-7,06 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,6, 2,6Hz), 6,62-6,55 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,20-6,10 (1H, m), 4,04 (2H, s), 3,55-3,46 (2H, m), 3,48-3,40 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,13 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,29 (6H, s), 1,86-1,75 (2H, m), 1,76-1,64 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
7-25*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,13 (1H, s), 7,84 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,51-7,45 (1H, m), 7,28-7,18 (4H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 6,93-6,85 (1H, m), 6,70 (1H, td, J = 8,6, 2,6Hz), 6,48-6,40 (1H, m), 6,34 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,21 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,65 (1H, dd, J = 15,2, 7,2Hz), 4,53 (1H, dd, J = 15,2, 6,6Hz), 3,60-3,49 (2H, m), 3,06 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,88 (3H, s), 2,24 (6H, s), 1,83-1,69 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 99]

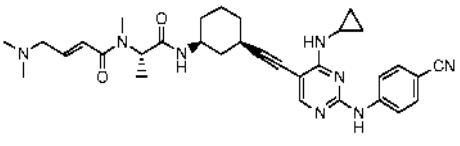
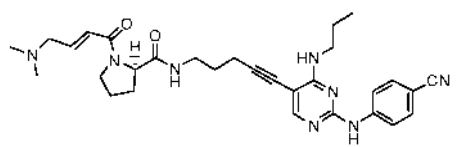
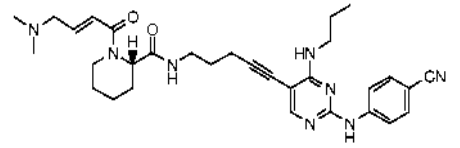
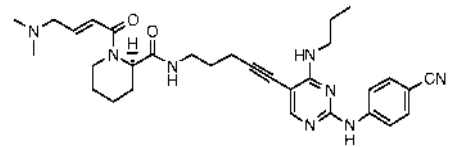
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-26*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,84 (1H, dt, J = 12,5, 2,6Hz), 7,70 (1H, s), 7,25-7,04 (7H, m), 6,98-6,91 (1H, m), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,64 (1H, td, J = 8,6, 2,6Hz), 6,39 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,66-5,58 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,6Hz), 3,45-3,34 (2H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,94 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,65-2,55 (2H, m), 2,26 (6H, s), 1,65-1,54 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)
7-27*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,84 (1H, dt, J = 11,9, 2,3Hz), 7,74 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,31-7,09 (4H, m), 7,00 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,80 (2H, s), 6,67 (1H, td, J = 7,9, 2,0Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,48-5,25 (2H, m), 5,26-5,15 (1H, m), 3,57-3,47 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,05 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,82-1,69 (2H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,6 Hz)
7-28		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,82 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,27-7,16 (1H, m), 7,10-7,05 (2H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 7,9, 2,0Hz), 6,60-6,51 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,11-6,00 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,55-3,47 (2H, m), 3,49-3,35 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,75-1,62 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,34-1,24 (2H, m), 1,30 (6H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)
7-29*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 7,80 (4H, s), 7,60 (1H, s), 6,78 (1H, dt, J = 15,9, 6,6Hz), 6,14 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,88 (2H, s), 3,47 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,11 (2H, dd, J = 6,6, 1,3Hz), 2,36 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,72-1,67 (2H, m), 1,61-1,51 (4H, m), 1,41-1,35 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)

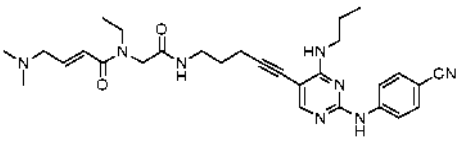
[Tabla 100]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-31		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,77 (1H, dt, J = 12,1, 2,1Hz), 7,21 (1H, dt, J = 8,3, 6,6Hz), 7,17 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,3, 2,1Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, dt, J = 8,3, 2,1Hz), 6,65-6,60 (1H, m), 6,60-6,52 (1H, m), 6,45-6,40 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,60 (2H, dt, J = 47,3, 5,6Hz), 3,71 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,46 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 2,21-2,04 (2H, m), 1,80-1,66 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz)

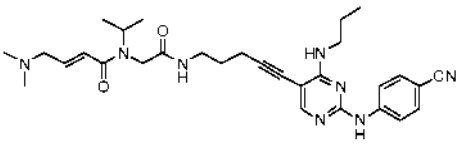
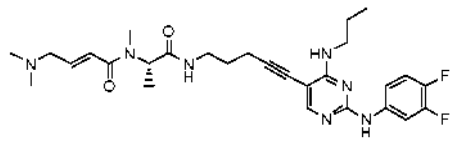
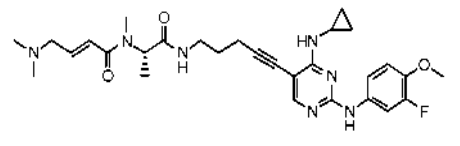
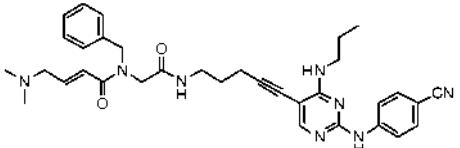
7-32		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,60-7,48 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60 (1H, s a), 6,48-6,34 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,56-3,40 (4H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,50-2,38 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,88-1,64 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)
7-33		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,53-7,44 (2H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,45 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,33 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,68 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,74-3,32 (6H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,52-2,43 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,89-1,65 (8H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,4Hz)
7-34		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,70 (1H, s a), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60 (1H, s a), 6,48-6,42 (2H, m), 4,92 (1H, t, J = 7,9Hz), 3,53-3,42 (4H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,01 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28 (6H, s), 2,04-1,92 (1H, m), 1,78-1,65 (5H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,4Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,4Hz)

[Tabla 101]

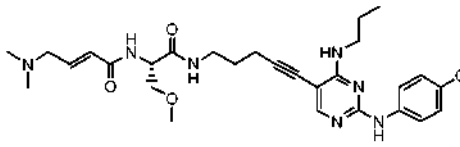
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-35		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,45 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,47-6,37 (1H, m), 6,34 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,61 (1H, s), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,64 (1H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,98 (3H, s), 2,87-2,77 (1H, m), 2,67-2,52 (1H, m), 2,35-2,21 (7H, m), 2,05-1,93 (1H, m), 1,92-1,75 (2H, m), 1,47-0,99 (7H, m), 0,98-0,87 (2H, m), 0,72-0,61 (2H, m)
7-36		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,50-7,36 (2H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,45 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,33 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,68 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,73-3,32 (6H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,6Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,90-1,65 (8H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
7-37		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,19 (1H, s), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,55-6,30 (3H, m), 5,20 (1H, d, J = 4,6Hz), 3,99-3,87 (1H, m), 3,57-3,36 (4H, m), 3,14-3,00 (3H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28 (6H, s), 1,95-1,20 (10H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,4Hz)
7-38		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,16 (1H, s), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,55-6,30 (3H, m), 5,20 (1H, d, J = 5,3Hz), 3,99-3,87 (1H, m), 3,57-3,36 (4H, m), 3,14-3,00 (3H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28 (6H, s), 1,95-1,20 (10H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,4Hz)

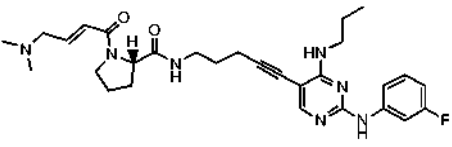
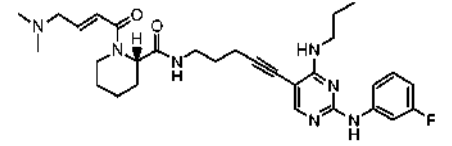
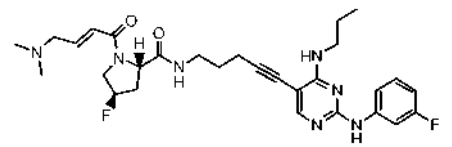
7-39		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,47 (1H, s), 6,98 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,85 (1H, s a), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,29 (1H, s a), 4,02 (2H, s), 3,57-3,41 (6H, m), 3,12-3,07 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,83-1,65 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
------	---	---

[Tabla 102]

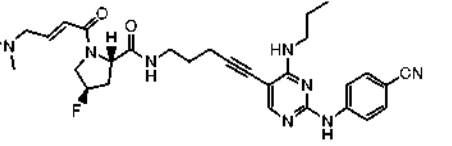
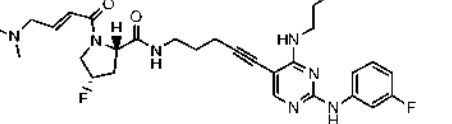
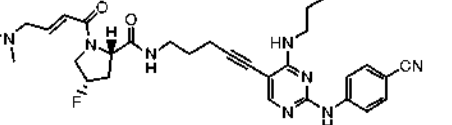
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-40		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,47 (1H, s), 7,09 (1H, s a), 6,98-6,89 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,38 (1H, s a), 4,31-4,20 (1H, m), 3,97 (2H, s), 3,52-3,42 (4H, m), 3,12-3,07 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,28 (6H, s), 1,80-1,65 (4H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,9Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)
7-41		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,92 (1H, ddd, J = 12,6, 7,6, 1,7 Hz), 7,12-6,96 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,59-6,48 (1H, m), 6,48-6,37 (1H, m), 6,34-6,25 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,52-3,40 (4H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,79-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
7-42		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,06 (1H, dd, J = 14,2, 2,3Hz), 7,95 (1H, s), 7,10-7,01 (2H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,88 (1H, t, J = 9,2Hz), 6,60-6,48 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,21 (1H, s), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,41 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,91-2,80 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,69 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,93-0,86 (2H, m), 0,72 (2H, c, J = 5,3Hz)
7-43*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,37-7,18 (6H, m), 7,08-6,99 (1H, m), 6,69 (1H, s a), 6,48 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,29 (1H, s a), 4,73 (2H, s), 4,01 (2H, s), 3,49-3,36 (4H, m), 3,09-3,01 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,0Hz), 2,26 (6H, s), 1,84-1,66 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)

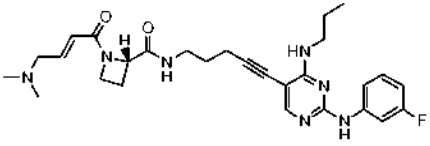
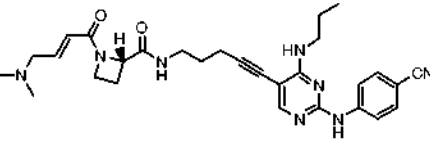
[Tabla 103]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-44		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,26 (1H, s a), 6,89 (1H, dt, J = 15,2, 5,3Hz), 6,53 (1H, s a), 6,42 (1H, s a), 6,25 (1H, s a), 6,02 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,60-4,55 (1H, m), 3,88 (1H, dd, J = 8,9, 3,6Hz), 3,54-3,46 (5H, m), 3,41 (3H, s), 3,07 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,50 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,84-1,68 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)

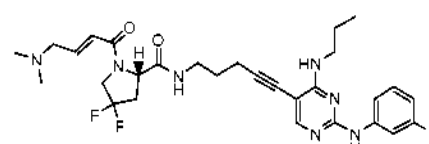
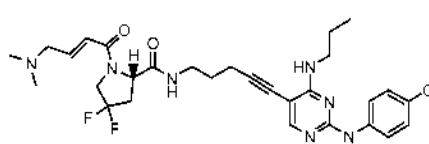
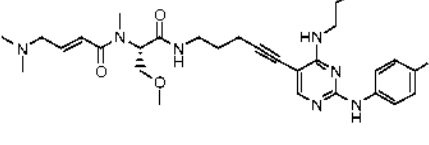
<p>7-45</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 12,1Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,24-7,16 (1H, m), 7,10-7,07 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, td, J = 8,1, 2,4Hz), 6,33 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32-6,28 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 7,3Hz), 3,70-3,63 (1H, m), 3,59-3,45 (4H, m), 3,46-3,33 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,55-2,48 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,22-1,97 (2H, m), 1,88-1,69 (1H, m), 1,82-1,65 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 6,6Hz)</p>
<p>7-46</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 11,9Hz), 7,24-7,17 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, td, J = 8,3, 2,0Hz), 6,48 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,38-6,33 (1H, m), 5,20 (1H, d, J = 5,3Hz), 3,93 (1H, d, J = 13,2Hz), 3,54-3,42 (4H, m), 3,10-3,00 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,90-1,80 (2H, m), 1,82-1,65 (6H, m), 1,58-1,47 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
<p>7-47</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,85-7,78 (1H, m), 7,27-7,17 (2H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, td, J = 8,1, 2,2Hz), 6,27 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,20-6,14 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 53,5Hz), 4,83-4,76 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 20,5, 12,6Hz), 3,70 (1H, ddd, J = 32,4, 12,2, 3,6 Hz), 3,52-3,39 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,90-2,70 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,45-2,25 (1H, m), 2,26 (6H, s), 1,85-1,74 (2H, m), 1,76-1,65 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>

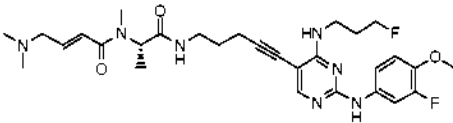
[Tabla 104]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
<p>7-48</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,29-7,26 (2H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,30-6,26 (1H, m), 6,28 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,33 (1H, d, J = 52,8Hz), 4,83-4,76 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 20,1, 12,2Hz), 3,70 (1H, ddd, J = 32,4, 12,2, 3,6 Hz), 3,50-3,43 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,89-2,69 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,45-2,28 (1H, m), 2,26 (6H, s), 1,85-1,73 (2H, m), 1,75-1,64 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
<p>7-49</p>		<p>EM m/z (M+H): 554,4</p>
<p>7-50</p>		<p>EM m/z (M+H): 561,4</p>

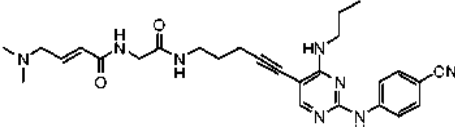
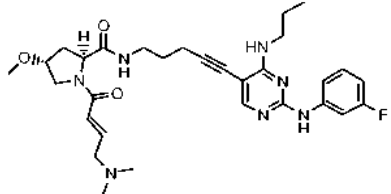
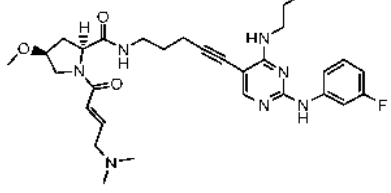
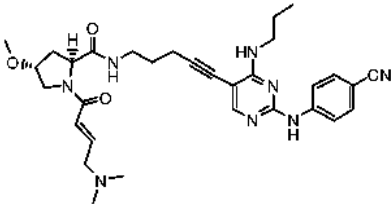
7-51		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,03-8,00 (1H, m), 7,96 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 12,1Hz), 7,25-7,16 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 7,04-7,00 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, td, J = 8,3, 2,2Hz), 6,25-6,17 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,95 (1H, dd, J = 9,2, 6,6Hz), 4,17-4,09 (2H, m), 3,58-3,37 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,81-2,70 (1H, m), 2,52-2,40 (1H, m), 2,50 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,85-1,75 (2H, m), 1,78-1,65 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
7-52		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,06-7,99 (1H, m), 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,37-6,30 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,95 (1H, dd, J = 9,2, 6,6Hz), 4,20-4,11 (2H, m), 3,62-3,33 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,81-2,70 (1H, m), 2,50 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,50-2,40 (1H, m), 2,26 (6H, s), 1,85-1,75 (2H, m), 1,76-1,65 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>

[Tabla 105]

Compuest o N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-53		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 13,0Hz), 7,28-7,16 (2H, m), 7,16-7,06 (1H, m), 7,07-6,97 (1H, m), 7,06-7,02 (1H, m), 6,71-6,64 (1H, m), 6,22 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,21-6,17 (1H, m), 4,88 (1H, dd, J = 9,2, 4,6Hz), 4,07-3,80 (2H, m), 3,54-3,40 (4H, m), 3,24-3,05 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,0Hz), 2,58-2,43 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,83-1,73 (2H, m), 1,76-1,65 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
7-54		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,25-7,21 (1H, m), 7,15-7,09 (1H, m), 7,01 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,37-6,31 (1H, m), 6,22 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,88 (1H, dd, J = 9,6, 5,0Hz), 4,10-3,80 (2H, m), 3,53-3,43 (4H, m), 3,18-3,05 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,57-2,44 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,83-1,73 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
7-55		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,21 (1H, s a), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,64 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,35 (1H, s a), 5,22 (1H, t, J = 7,3Hz), 3,80 (2H, d, J = 7,3Hz), 3,51-3,41 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,11-3,04 (5H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,70 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>

7-56		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 13,5, 2,3Hz), 7,10-7,03 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,2Hz), 6,86 (1H, s a), 6,61-6,48 (2H, m), 6,42 (1H, dt, J = 15,2, 1,3Hz), 5,18 (1H, c, J = 6,8Hz), 4,59 (2H, dt, J = 47,1, 5,6Hz), 3,87 (3H, s), 3,69 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,45 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 2,21-2,02 (2H, m), 1,79-1,69 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,8Hz)</p>
------	---	--

[Tabla 106]

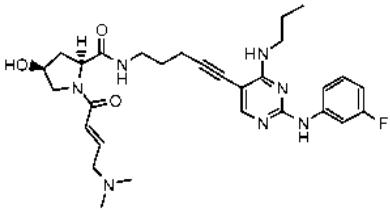
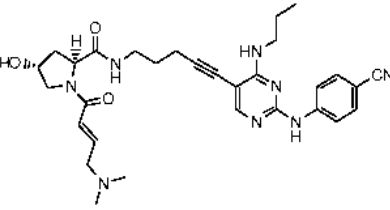
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-57		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,51 (1H, s a), 6,87 (1H, dt, J = 15,3, 6,0Hz), 6,62 (1H, s a), 6,54 (1H, s a), 6,13 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,02 (1H, d, J = 15,3Hz), 4,01 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,57-3,42 (4H, m), 3,06 (2H, d, J = 6,0Hz), 2,51 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,25 (6H, s), 1,87-1,76 (2H, m), 1,76-1,65 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
7-58		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,86-7,78 (1H, m), 7,36-7,29 (1H, m), 7,25-7,16 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 7,04-7,01 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,1, 2,2Hz), 6,28 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,27-6,22 (1H, m), 4,73 (1H, dd, J = 8,6, 4,0Hz), 4,23-4,16 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J = 10,6, 5,9Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,6, 4,6Hz), 3,53-3,41 (2H, m), 3,43-3,30 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,73-2,64 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 2,06-1,91 (1H, m), 1,80-1,67 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
7-59		<p>EM m/z (M+H): 566,4</p>
7-60		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,36-7,31 (1H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,39-6,33 (1H, m), 6,28 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,73 (1H, dd, J = 8,3, 4,3Hz), 4,22-4,15 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J = 10,6, 5,9Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,6, 4,6Hz), 3,52-3,41 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,72-2,64 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 2,02-1,92 (1H, m), 1,81-1,67 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>

[Tabla 107]

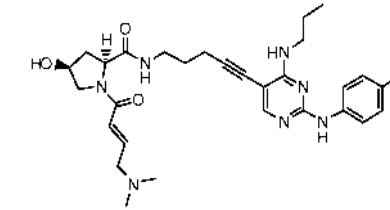
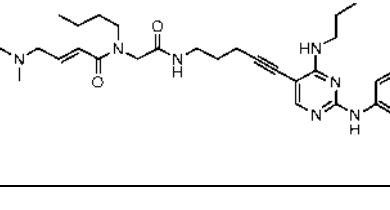
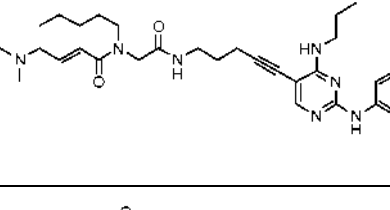
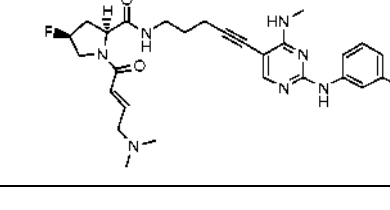
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-61		EM m/z (M+H): 573,4
7-62		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,22 (1H, s a), 6,97 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,66 (1H, s a), 6,47 (1H, d, J = 15,0Hz), 6,23 (1H, s a), 5,05 (1H, t, J = 5,0Hz), 4,16-3,95 (2H, m), 3,52-3,45 (4H, m), 3,14-3,10 (5H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28 (6H, s), 1,83-1,65 (5H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,8Hz)
7-63		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,17 (1H, s a), 6,97 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,57 (1H, s a), 6,51 (1H, d, J = 15,0Hz), 6,24 (1H, s a), 4,86 (1H, d, J = 5,4Hz), 4,47-4,38 (1H, m), 3,52-3,45 (4H, m), 3,23 (3H, s), 3,13-3,08 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,28 (6H, s), 1,82-1,59 (5H, m), 1,21 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,2Hz)
7-64		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,18 (1H, s a), 6,97 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,86 (1H, s a), 6,43 (1H, d, J = 15,0Hz), 6,26 (1H, s a), 4,02 (2H, s), 3,52-3,39 (6H, m), 3,11 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28 (6H, s), 1,81-1,63 (6H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,2Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,2Hz)
7-65		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,23 (1H, s a), 6,97 (2H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,0Hz), 6,27 (1H, s a), 4,03 (2H, s), 3,54-3,40 (4H, m), 3,28 (2H, d, J = 7,2Hz), 3,10 (2H, d, J = 6,0Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,13-1,90 (1H, m), 1,81-1,66 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,5Hz), 0,93 (6H, d, J = 6,6Hz)

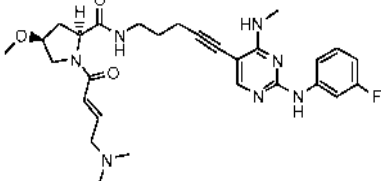
[Tabla 108]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-66		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,85-7,78 (1H, m), 7,36-7,30 (1H, m), 7,24-7,17 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, td, J = 8,3, 2,4Hz), 6,28 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,24-6,17 (1H, m), 4,76 (1H, dd, J = 8,3, 5,0Hz), 4,70-4,64 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J = 10,6, 5,0Hz), 3,56 (1H, dd, J = 10,6, 5,0Hz), 3,55-3,37 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,72-2,63 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,28-2,22 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,03-1,92 (1H, m), 1,82-1,63 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)

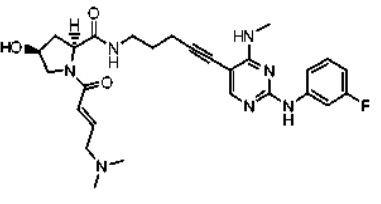
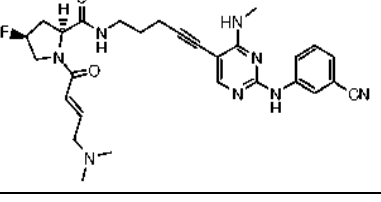
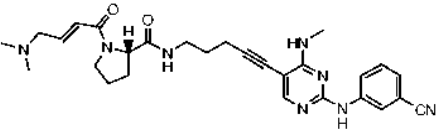
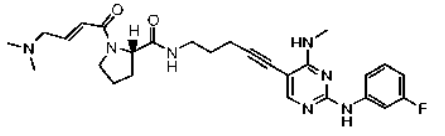
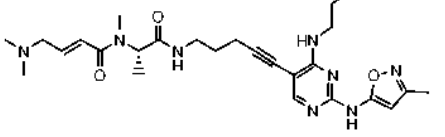
7-67		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,84-7,78 (1H, m), 7,74-7,69 (1H, m), 7,26-7,16 (1H, m), 7,15-7,11 (1H, m), 7,15-7,09 (1H, m), 6,97 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,71-6,63 (1H, m), 6,26 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,04-5,98 (1H, m), 5,62-5,55 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,53-4,46 (1H, m), 3,77-3,67 (2H, m), 3,52-3,42 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,50 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,45-2,38 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,18-2,09 (1H, m), 1,85-1,76 (2H, m), 1,74-1,65 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
7-68		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,36-7,28 (1H, m), 7,31-7,23 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,34-6,28 (1H, m), 6,29 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,76 (1H, dd, J = 8,3, 5,0Hz), 4,70-4,64 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J = 10,9, 5,6Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,6, 4,6Hz), 3,51-3,41 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,72-2,63 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28-2,21 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,04-1,94 (1H, m), 1,80-1,66 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>

[Tabla 109]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-69		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,76-7,69 (1H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,41-7,38 (1H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,27 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,14-6,08 (1H, m), 5,60-5,54 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,53-4,47 (1H, m), 3,79-3,66 (2H, m), 3,51-3,42 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,50 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,46-2,37 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,20-2,09 (1H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 1,75-1,63 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
7-70		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,26 (1H, s a), 6,97 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,86 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,0Hz), 6,29 (1H, s a), 4,02 (2H, s), 3,52-3,40 (6H, m), 3,11 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,47 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,27 (6H, s), 1,81-1,56 (6H, m), 1,39-1,26 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,5Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,5Hz)</p>
7-71		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,34 (1H, s a), 6,97 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,87 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,0Hz), 6,29 (1H, s a), 4,02 (2H, s), 3,52-3,41 (6H, m), 3,10 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,47 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,27 (6H, s), 1,79-1,58 (6H, m), 1,37-1,23 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,5Hz), 0,90 (3H, t, J = 7,5Hz)</p>
7-72		<p>EM m/z (M+H): 526,4</p>

7-73		EM m/z (M+H): 538,4
------	---	---------------------

[Tabla 110]

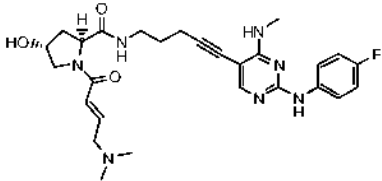
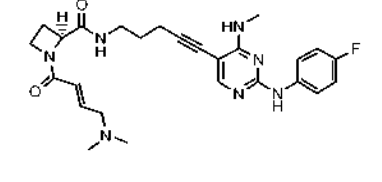
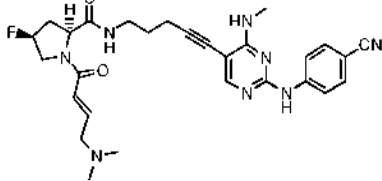
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-74		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,84-7,78 (1H, m), 7,76-7,70 (1H, m), 7,26-7,16 (1H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,19-7,13 (1H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,71-6,64 (1H, m), 6,27 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,12-6,06 (1H, m), 5,67-5,60 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,53-4,47 (1H, m), 3,79-3,67 (2H, m), 3,53-3,45 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,08 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,49 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,46-2,38 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,20-2,09 (1H, m), 1,88-1,73 (2H, m)
7-75		EM m/z (M+H): 533,4
7-76		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,39 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,67-7,59 (2H, m), 7,35 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,52-6,49 (1H, m), 6,34 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,69 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,73-3,66 (1H, m), 3,58-3,42 (3H, m), 3,12-3,08 (5H, m), 2,49-2,31 (3H, m), 2,26 (6H, s), 2,21-1,85 (3H, m), 1,78-1,73 (2H, m)
7-77		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,85-7,79 (1H, m), 7,45 (1H, s a), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 6,6Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,00-6,92 (2H, m), 6,70-6,65 (1H, dt, J = 8,1, 1,8Hz), 6,39-6,30 (2H, m), 4,69 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,71-3,64 (1H, m), 3,59-3,37 (3H, m), 3,11-3,09 (5H, m), 2,55-2,43 (4H, m), 2,27 (6H, s), 1,88-1,71 (4H, m)
7-78		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,22 (1H, s), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,59-6,49 (2H, m), 6,43 (2H, d, J = 15,2Hz), 6,18 (1H, s), 5,20 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,56-3,32 (4H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,86-1,66 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,2Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 111]

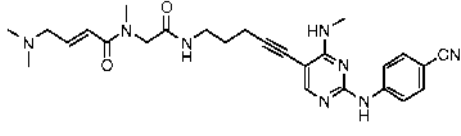
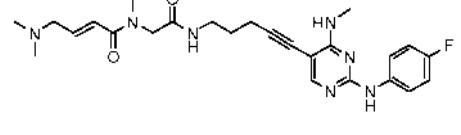
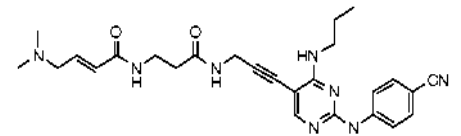
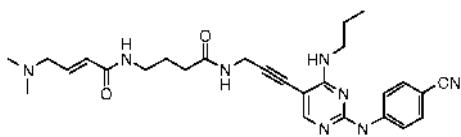
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-79		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,21 (1H, s), 7,41 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,97 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,57 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,34 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,18 (1H, s), 4,69 (1H, dd, J = 6,6, 3,3Hz), 3,75-3,34 (6H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,55-2,50 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,28 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,22-1,96 (2H, m), 1,92-1,61 (6H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)
7-80		EM m/z (M+H): 526,5
7-81		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,63-7,56 (2H, m), 7,44-7,38 (1H, m), 7,24-7,21 (1H, m), 7,03-6,96 (2H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,27 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,17-6,12 (1H, m), 5,34 (1H, d, J = 52,8Hz), 4,84-4,77 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 20,1, 12,2Hz), 3,73 (1H, ddd, J = 32,4, 12,2, 3,6 Hz), 3,51-3,41 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,04 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,87-2,67 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,42-2,29 (1H, m), 2,26 (6H, s), 1,83-1,72 (2H, m)
7-82		EM m/z (M+H): 538,5
7-83		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,62-7,55 (2H, m), 7,37-7,32 (1H, m), 7,04-6,96 (2H, m), 7,04-6,99 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,28 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,27-6,20 (1H, m), 4,74 (1H, dd, J = 8,3, 5,0Hz), 4,23-4,16 (1H, m), 3,76 (1H, dd, J = 10,6, 5,0Hz), 3,58 (1H, dd, J = 10,9, 5,0Hz), 3,49-3,40 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,06 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,72-2,64 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 2,02-1,93 (1H, m), 1,82-1,73 (2H, m)

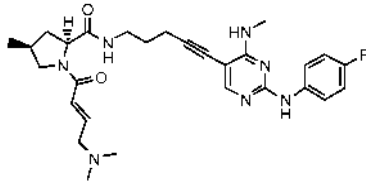
[Tabla 112]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-84		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,90 (1H, s), 7,80-7,74 (1H, m), 7,65-7,57 (2H, m), 7,52-7,49 (1H, m), 7,04-6,95 (2H, m), 7,01-6,95 (1H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,27 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,09-6,05 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,52-4,47 (1H, m), 3,79-3,66 (2H, m), 3,54-3,44 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,04 (3H, d, J = 5,3Hz), 2,49 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,41-2,37 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,20-2,10 (1H, m), 1,87-1,74 (2H, m)

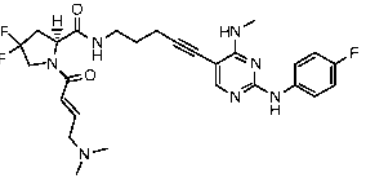
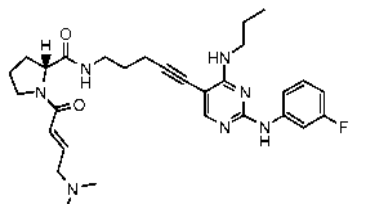
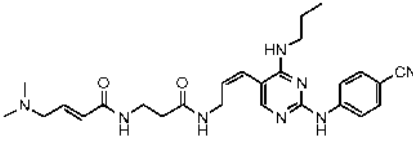
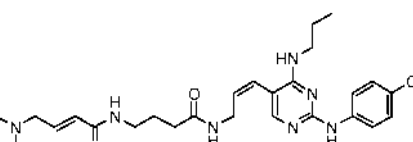
7-85		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,92 (1H, s), 7,62-7,55 (2H, m), 7,32-7,24 (1H, m), 7,15-7,11 (1H, m), 7,05-6,95 (2H, m), 6,97-6,89 (1H, m), 6,30 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,29-6,24 (1H, m), 4,77 (1H, dd, J = 7,9, 4,6Hz), 4,71-4,65 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J = 10,6, 4,6Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,9, 4,6Hz), 3,50-3,40 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,06 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,76-2,66 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,36-2,33 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,04-1,93 (1H, m), 1,80-1,73 (2H, m)
7-86		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,06-7,99 (1H, m), 7,94 (1H, s), 7,62-7,55 (2H, m), 7,13-7,10 (1H, m), 7,00 (2H, dd, J = 8,6, 8,6Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,29-6,20 (1H, m), 6,04 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,95 (1H, dd, J = 9,2, 6,6Hz), 4,19-4,11 (2H, m), 3,59-3,39 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,06 (3H, d, J = 5,3Hz), 2,81-2,70 (1H, m), 2,49 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,48-2,40 (1H, m), 2,26 (6H, s), 1,84-1,75 (2H, m)
7-87		EM m/z (M+H): 533,5

[Tabla 113]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-88		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,73 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,41-6,28 (1H, m), 4,06 (2H, s), 3,55-3,41 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,12-3,07 (5H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,72 (2H, m)
7-89		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,63-7,55 (2H, m), 7,30 (1H, s a), 7,02-6,89 (3H, m), 6,73 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,17-6,14 (1H, m), 4,05 (2H, s), 3,54-3,41 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,05 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,80-1,71 (2H, m)
7-90		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,0Hz), 6,74 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,33 (1H, s a), 5,94 (1H, d, J = 15,0Hz), 4,21 (2H, s), 3,55-3,44 (4H, m), 3,35 (3H, s a), 3,05 (2H, d, J = 6,0Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,0Hz), 2,25 (6H, s), 1,78-1,66 (2H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,5Hz)
7-91		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,0Hz), 6,73 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,37 (1H, s a), 5,98 (1H, d, J = 15,0Hz), 4,22 (2H, s), 3,46-3,27 (7H, m), 3,08 (2H, d, J = 6,0Hz), 2,28-2,22 (8H, m), 1,87-1,83 (2H, m), 1,74-1,67 (2H, m), 1,0 (3H, t, J = 7,5Hz)

7-92		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,62-7,55 (2H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 7,03-6,95 (2H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,31-6,25 (1H, m), 6,31 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,59-4,53 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J = 9,9, 7,3Hz), 3,51-3,43 (2H, m), 3,16-3,05 (1H, m), 3,08 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,05 (3H, d, J = 5,3Hz), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 2,24-2,18 (2H, m), 2,20-2,08 (1H, m), 1,81-1,71 (2H, m), 1,11 (3H, d, J = 5,9Hz)</p>
------	---	---

[Tabla 114]

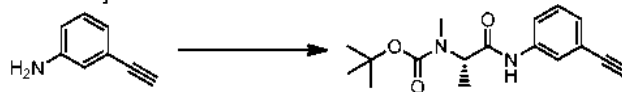
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
7-93		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,94 (1H, s), 7,61-7,54 (2H, m), 7,14-7,09 (1H, m), 7,05-6,97 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 6,88-6,85 (1H, m), 6,22-6,17 (1H, m), 6,21 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,89 (1H, dd, J = 9,6, 5,0Hz), 4,09-3,80 (2H, m), 3,52-3,45 (2H, m), 3,23-3,06 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,06 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,58-2,44 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,81-1,73 (2H, m)</p>
7-94		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,85-7,79 (1H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,25-7,17 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 7,01-6,96 (1H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,71-6,62 (1H, m), 6,36-6,29 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,68 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,70-3,63 (1H, m), 3,59-3,45 (4H, m), 3,44-3,35 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,54-2,49 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,17-1,95 (2H, m), 1,87-1,81 (1H, m), 1,85-1,66 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>
7-95*		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,82 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,67 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 9,0Hz), 6,75 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,17 (1H, d, J = 11,0Hz), 5,95 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,77 (1H, dt, J = 11,0, 6,0Hz), 5,59 (1H, s a), 3,92-3,85 (2H, m), 3,50-3,39 (4H, m), 3,14-3,00 (5H, m), 2,48-2,38 (2H, m), 2,26 (6H, s), 1,75-1,64 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,5Hz)</p>
7-96*		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,82 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,68 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 9,0Hz), 6,72 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,16 (1H, d, J = 11,0Hz), 5,96 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,79 (1H, dt, J = 11,0, 6,0Hz), 5,66 (1H, s a), 3,90-3,88 (2H, m), 3,46-3,39 (2H, m), 3,32-3,28 (2H, m), 3,07 (2H, d, J = 6,0Hz), 3,00 (3H, s a), 2,27 (6H, s), 2,22-2,18 (2H, m), 1,84-1,80 (2H, m), 1,72-1,65 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,5Hz)</p>

[Ejemplo 38]

5

(1)

[Fórmula 203]



(GI)

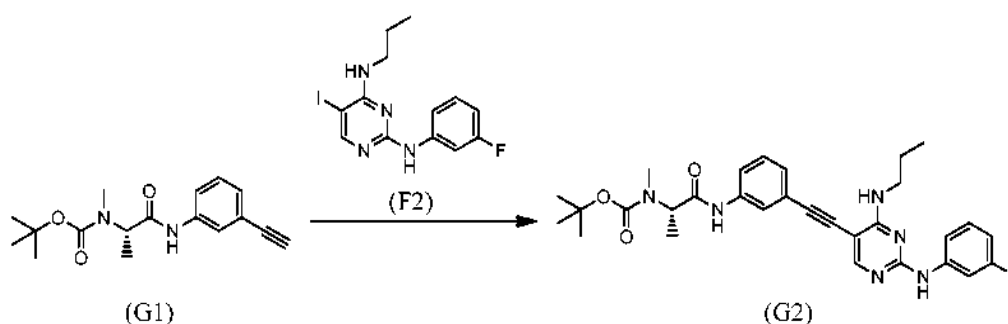
10

A N-Boc-N-metil-L-alanina (2,03 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,81 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,70 g), se añadió N,N-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (5,2 ml) y 3-etinilanilina (1,17 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 80 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (1-((3-etinilfenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (G1, 626 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,04-9,86 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,9Hz), 4,70-4,30 (1H, m), 4,18 (1H, s), 2,85 (3H, s), 1,46-1,26 (12H, m)

(2)

[Fórmula 204]

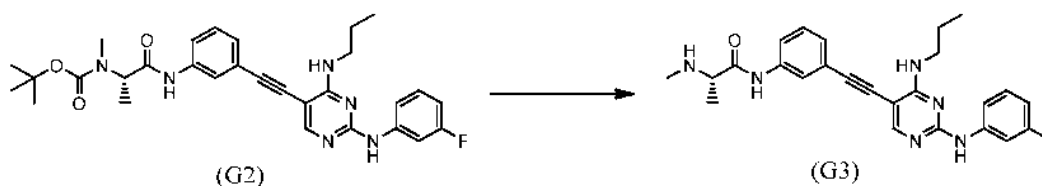


A N²-(3-fluorofenil)-5-yodo-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F2, 186 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg) y yoduro de cobre (I) (19 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (5 ml), trietilamina (348 μl) y (1-((3-etinilfenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (G1, 166 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 20 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 80 a 35 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (1-((3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo oleoso (G2, 265 mg).

EM m/z (M+H): 547,2

(3)

[Fórmula 205]

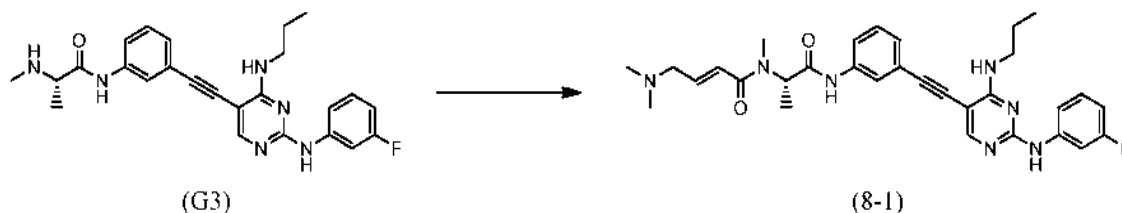


A una solución de (1-((3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (G2, 265 mg) en 1,4-dioxano (4 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se recrystalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo y metanol para obtener (S)-N-(3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)-2-(metilamino)propanamida (G3, 105 mg).

EM m/z (M+H): 447,2

(4)

[Fórmula 206]



- 5 A (S)-N-(3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etilnil)fenil)-2-(metilamino)propanamida (G3, 67 mg), clorhidrato del ácido 4-dimetilaminocrotónico (50 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (58 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (105 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 13 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 94 % de acetato de etilo en metanol). El material sólido obtenido se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etilnil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (8-1, 50 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,84 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,82 (1H, dt, J = 12,1, 2,1Hz), 7,74 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,32-7,18 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,00 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,70 (1H, td, J = 8,3, 2,2Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,62 (1H, s a), 5,30 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,56-3,48 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,03 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,76-1,72 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz)
- 10 (5) Usando ácido 4-pentinoico, se obtuvieron los Intermedios (G52) a (G54) de la misma manera que la del Ejemplo 38, (1).

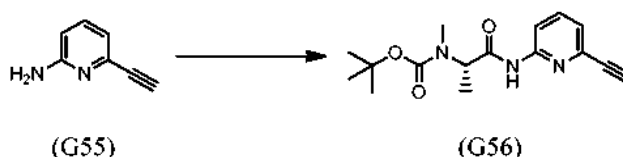
[Tabla 115]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
G52		-
G53		-
G54		-

(6)

25

[Fórmula 207]



- 30 A 2-amino-6-etilpiridina (G55, 203 mg) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento WO2012/052451A, N-Boc-N-metil-L-alanina (524 mg) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,31 g), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,2 ml) y N,N-dimetilformamida (4,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 45 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción.
- 35 La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener (1-((6-etilnil)piridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (G56, 180 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 304,3

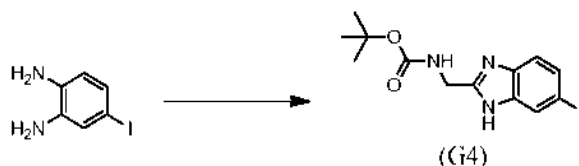
40

[Ejemplo 39]

(1)

5

[Fórmula 208]

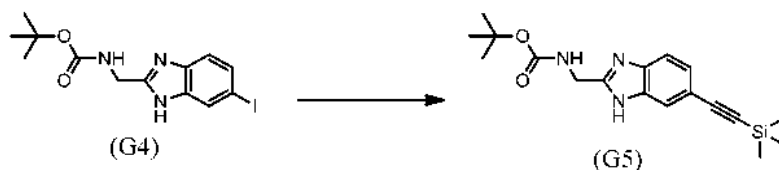


10 A una solución de N-Boc-glicina (129 mg) en tetrahidrofurano (3,5 ml), se añadieron cloroformiato de isobutilo (97 μ l) y N-metilmorfolina (81 μ l) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió 4-yodobenceno-1,2-diamina (200 mg) sintetizada de acuerdo con el método descrito en WO2010/065668A1 en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió ácido acético (3,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa acuosa saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 80 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((6-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (G4, 216 mg).

EM m/z (M+H): 374,0

20 (2)

[Fórmula 209]



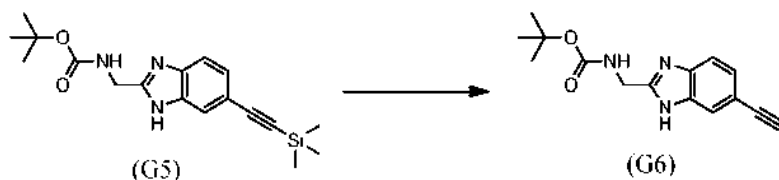
25

30 A una suspensión de ((6-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (G4, 216 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (40 mg) y yoduro de cobre (I) (22 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadieron trietilamina (243 μ l) y trimetilsililacetileno (96 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 70 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((6-((trimetilsilil)etnil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (G5, 82 mg).

EM m/z (M+H): 344,1

35 (3)

[Fórmula 210]



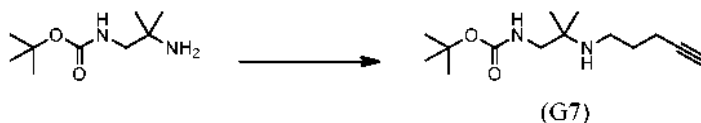
40

45 A ((6-((trimetilsilil)etnil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (G5, 82 mg) y carbonato potásico (99 mg), se añadió metanol (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 80 a 30 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((6-etnil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (G6, 62 mg).

EM m/z (M+H): 272,1

(4)

[Fórmula 211]



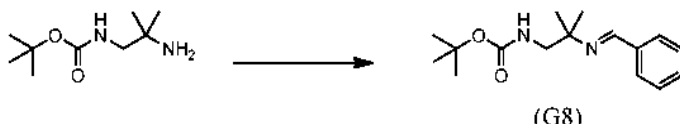
- 5 A una solución de 4-pentinal (631 mg) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento US487779A1 y (2-amino-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (328 mg) en cloruro de metileno (10 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (921 mg) y ácido acético (99 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 80 % acetato de etilo en metanol) para obtener (2-metil-2-((4-pentin-1-il)amino)propil)carbamato de terc-butilo (G7, 172 mg).

EM m/z (M+H): 255,5

(5)

15

[Fórmula 212]



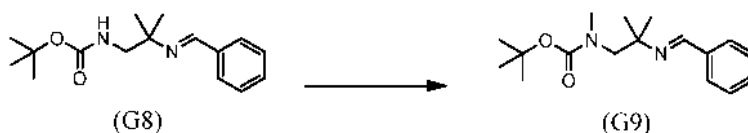
- 20 A una suspensión de (2-amino-2-metilpropil)carbamato de terc-butilo (1,98 g) y sulfato sódico anhidro (3,00 g) en tolueno (5 ml), se añadió benzaldehído (1,07 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 11 horas a reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (2-(benzilidenoamino)-2-metilpropil)carbamato de (E)-terc-butilo (G8).

EM m/z (M+H): 277,3

(6)

25

[Fórmula 213]



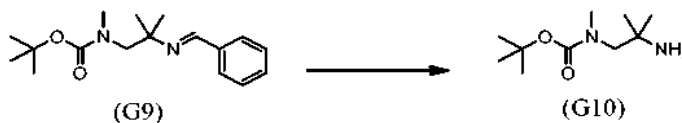
30

- A una solución de (2-(benzilidenoamino)-2-metilpropil)carbamato de (E)-terc-butilo (G8) obtenido anteriormente en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadieron yodometano (1,96 ml) e hidruro sódico (60 % en peso, 1,26 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió yodometano (1,00 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (2-(benzilidenoamino)-2-metilpropil)(metil)carbamato de (E)-terc-butilo (G9, 3,17 g).

(7)

40

[Fórmula 214]



- 45 A una solución de (2-(benzilidenoamino)-2-metilpropil)(metil)carbamato de (E)-terc-butilo (G9, 3,17 g) en tetrahidrofurano (25 ml), se añadió ácido cítrico acuoso al 5 % (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica y el extracto se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión

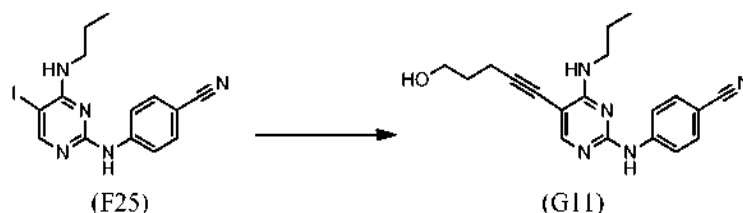
reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-amino-2-metilpropil)(metil)carbamato de terc-butilo (G10, 506 mg).

EM m/z (M+H): 203,2

(8)

5

[Fórmula 215]

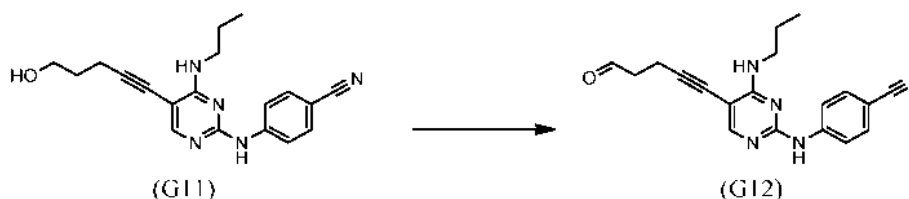


10 A una suspensión de 4-((5-yodo-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (F25, 289 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (53 mg) y yoduro de cobre (I) (28 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), trietilamina (322 μ l), se añadieron 4-pentin-1-ol (304 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (88 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua, y el material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 90 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 4-((5-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (G11, 195 mg).

EM m/z (M+H): 336,3

20 (9)

[Fórmula 216]



25

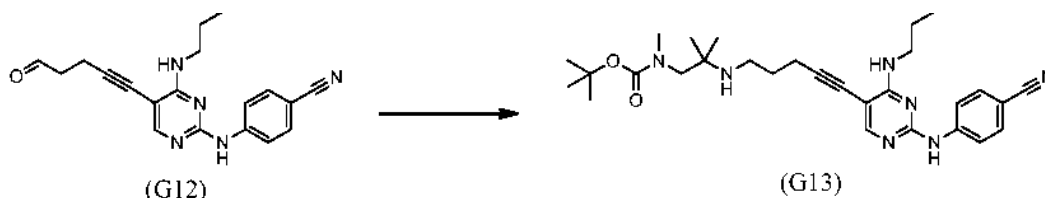
A una solución de 4-((5-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (G11, 124 mg) en cloruro de metileno (4 ml), se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (313 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y tiosulfato sódico acuoso al 10 %. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-((5-(5-oxo-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (G12, 300 mg).

EM m/z (M+H): 334,3

(10)

35

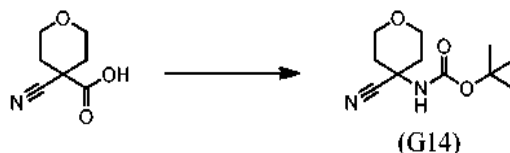
[Fórmula 217]



40 A una solución de 4-((5-(5-oxo-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (G12, 300 mg) y (2-amino-2-metilpropil)(metil)carbamato de terc-butilo (G10, 112 mg) en cloruro de metileno (4 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (195 mg) y ácido acético (21 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 80 % de acetato de etilo en metanol) para obtener 2-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-metilpropil)(metil)carbamato de terc-butilo (G13, 80 mg).

EM m/z (M+H): 520,5
(11)

[Fórmula 218]



10 A una solución de ácido 4-cianotetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico (1,69 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 1942, vol. 64, p. 1672 en tetrahydrofurano (20 ml) y terc-butanol (80 ml), se añadieron difenilfosfonilazida (2,32 ml) y trietilamina (1,51 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (4-cianotetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo (G14, 1,38 g).

15 EM m/z (M+H): 227,2
(12)

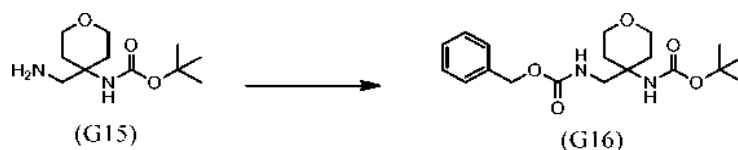
[Fórmula 219]



25 A una suspensión de (4-cianotetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo (G14, 210 mg) y cloruro de cobalto (II) (241 mg) en metanol (9 ml), se añadió borohidruro sódico (175 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro de cobalto (II) (241 mg) y borohidruro sódico (175 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidróxido sódico acuoso 1,0 mol/l. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo (G15, 195 mg).

30 (13)

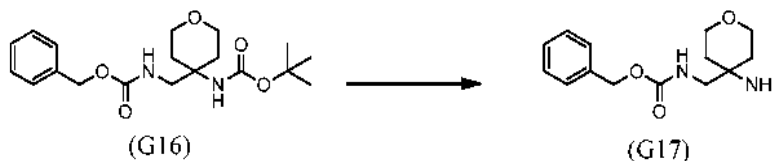
[Fórmula 220]



40 A una suspensión de (4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo (G15, 195 mg) y carbonato sódico (449 mg) en acetona (5 ml) y agua (2 ml), se añadió cloruro de benciloxicarbonilo (241 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (4-(((benciloxicarbonil)amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo (G16, 141 mg). EM m/z (M+H): 365,3

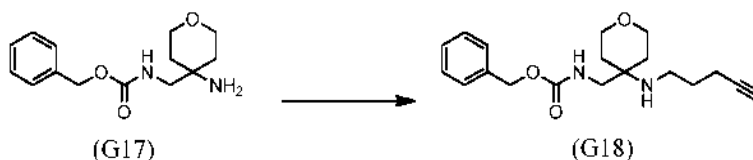
45 (14)

[Fórmula 221]



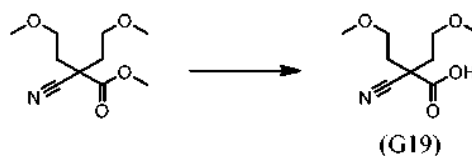
- 5 A una solución de (4-(((benciloxicarbonil)amino)metil)tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamato de terc-butilo (G16, 141 mg) en cloruro de metileno (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener ((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (G17, 106 mg).
 10 EM m/z (M+H): 265,2
 (15)

[Fórmula 222]



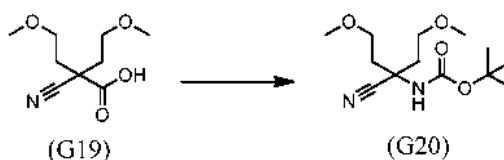
- 15 A una solución de ((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (G17, 106 mg) y 4-pentinal (34 mg) en cloruro de metileno (4 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (205 mg) y ácido acético (22 μ l) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((4-((4-pentin-1-il)amino)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamato de bencilo (G18, 74 mg).
 20 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 7,38-7,30 (5H, m), 5,10 (2H, s), 3,73-3,64 (4H, m), 3,22 (2H, d), 2,59 (2H, dt), 2,31 (2H, dt), 2,17 (1H, d), 1,69-1,45 (6H, m)
 25 (16)

[Fórmula 223]



- 30 A una solución de 2-ciano-4-metoxi-2-(2-metoxietil)butanoato de metilo (1,13 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en European Journal of Organic Chemistry, 2005, vol. 20, pp. 4313-4321 en tetrahydrofurano (10 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 1,0 mol/l (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hexano y terc-butil metil éter. La capa acuosa se separó y se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener ácido 2-ciano-4-metoxi-2-(2-metoxietil)butírico (G19, 957 mg).
 35 (17)

[Fórmula 224]



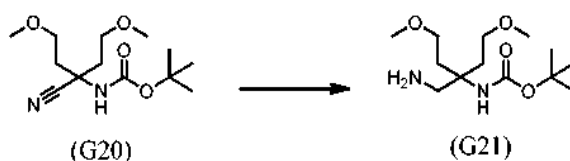
45

A una solución de ácido 2-ciano-4-metoxi-2-(2-metoxietil)butírico (G19, 957 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) y terc-butanol (32 ml), se añadieron difenilfosfonilazida (1,63 ml) y trietilamina (1,00 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido, se añadieron acetato de etilo y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (3-ciano-1,5-dimetoxipentan-3-il)carbamato de terc-butilo (G20, 519 mg).

EM m/z (M+H): 273,3

(18)

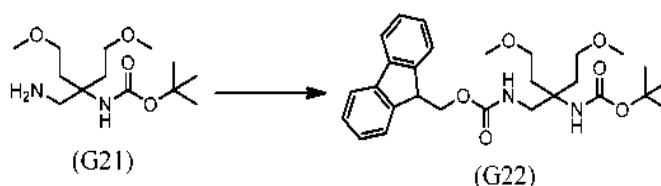
[Fórmula 225]



A una suspensión de (3-ciano-1,5-dimetoxipentan-3-il)carbamato de terc-butilo (G20, 192 mg) y cloruro de cobalto (II) (183 mg) en metanol (7 ml), se añadió borohidruro sódico (134 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidróxido sódico acuoso 1,0 mol/l. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (3-(aminometil)-1,5-dimetoxipentan-3-il)carbamato de terc-butilo (G21, 275 mg).

(19)

[Fórmula 226]

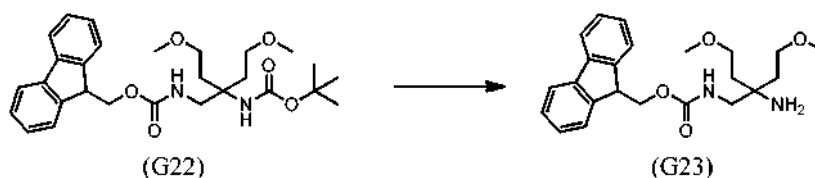


A una suspensión de (3-(aminometil)-1,5-dimetoxipentan-3-il)carbamato de terc-butilo (G21, 275 mg) e hidrogenocarbonato sódico (400 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (4 ml), se añadió carbonato de 9-fluorenilmetil succinimidilo (261 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 30 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (4-metoxi-2-(2-metoxietil)butano-1,2-diil)dicarbamato de terc-butil (9H-fluoren-9-il)metilo (G22, 269 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,77 (2H, d), 7,60 (2H, d), 7,40 (2H, t), 7,31 (2H, t), 4,41-4,35 (2H, m), 4,24 (1H, t), 3,52-3,42 (4H, m), 3,33-3,29 (4H, m), 2,17 (6H, s), 1,43 (9H, s)

(20)

[Fórmula 227]

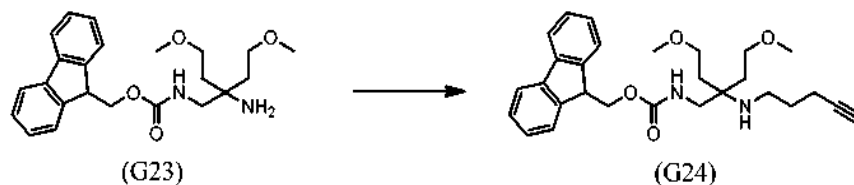


A una solución de (4-metoxi-2-(2-metoxietil)butano-1,2-diil)dicarbamato de terc-butil (9H-fluoren-9-il)metilo (G22, 269 mg) en cloruro de metileno (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (2-amino-4-metoxi-2-(2-metoxietil)butil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (G23, 186 mg).

EM m/z (M+H): 399,4

(21)

[Fórmula 228]



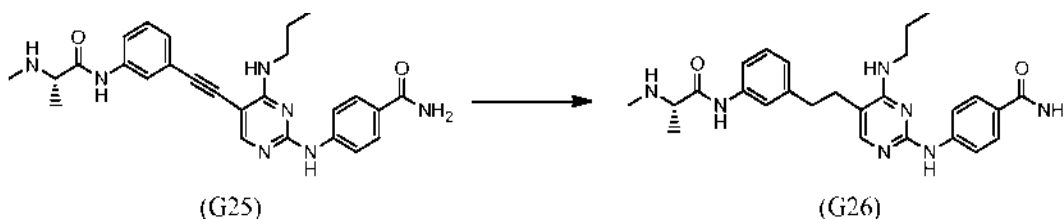
5

A una solución de (2-amino-4-metoxi-2-(2-metoxietil)butil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (G23, 186 mg) y 4-pentinal (42 mg) en cloruro de metileno (5 ml), se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (247 mg) y ácido acético (26 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 60 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (4-metoxi-2-(2-metoxietil)-2-((4-pentil-1-il)amino)butil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (G24, 102 mg).

15 EM m/z (M+H): 465,4

(22)

[Fórmula 229]



20

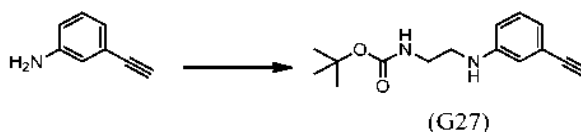
Se preparó una solución de (S)-4-((5-((3-(2-(metilamino)propanamido)fenil)etnil)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida (G25, 47 mg) sintetizada de la misma manera que la del Ejemplo 38, (1) a (3) en una mezcla de ácido acético (2,5 ml) y metanol (80 ml), y se realizó hidrogenación a temperatura ambiente y un caudal de 1 ml/minuto en un reactor de hidrogenación de tipo flujo ajustado con un cartucho de paladio al 10 %-carbono. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (S)-4-((5-(3-(2-(metilamino)propanoamido)fenetil)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida (G26, 38 mg) en forma de un sólido de color blanco.

25 EM m/z (M+H): 476,2

(23)

30

[Fórmula 230]



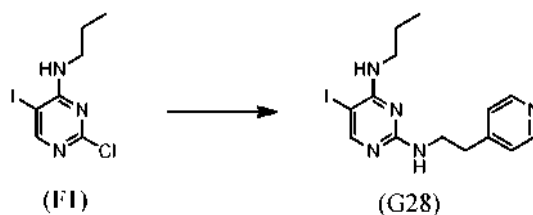
35

A una solución de 3-etinilanilina (100 mg) y N-Boc-2-aminoacetaldehído (407 mg) en acetato de etilo (5 ml) y cloruro de metileno (5 ml), se añadieron ácido acético (2 gotas) y triacetoxiborohidruro sódico (543 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron N-Boc-2-aminoacetaldehído (200 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (200 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, 75 % de hexano/25 % de acetato de etilo) para obtener (2-((3-etinilfenil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (G27). EM m/z (M+H): 261,1

40 (24)

45

[Fórmula 231]



- 5 Usando 2-cloro-5-yodo-N-propilpirimidin-4-amina (F1), se obtuvo 5-yodo-N⁴-propil-N²-(2-(piridin-4-il)etil)pirimidin-2,4-diamina (G28) de la misma manera que la del Ejemplo 36, (11).
 (25) De la misma manera que la del Ejemplo 38, (2), se obtuvieron los Intermedios (G29) a (G37) y los Intermedios (G57) a (G64).

10

[Tabla 116]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
G29		EM m/z (M+H): 572,3
G30		-
G31		-
G32		EM m/z (M+H): 530,2
G33		EM m/z (M+H): 558,3
G34		-
G35		-

G36		-
G37		-
G57		EM m/z (M-H): 523,4

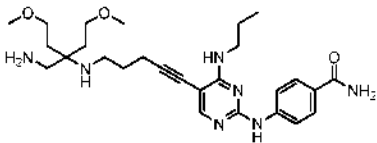
[Tabla 117]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
G58		EM m/z (M+H): 534,4
G59		EM m/z (M+H): 527,2
G60		-
G61		-
G62		EM m/z (M+H): 548,4
G63		EM m/z (M+H): 499,4
G64		EM m/z (M+H): 506,4

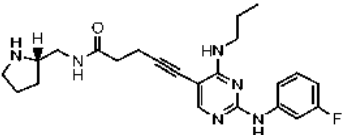
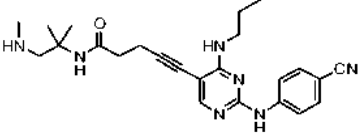
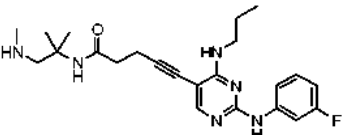
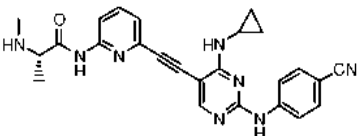
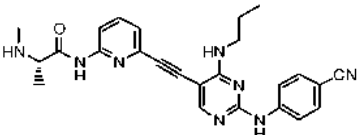
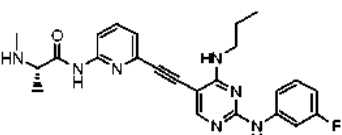
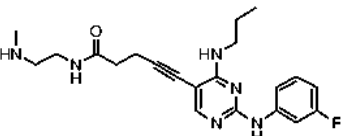
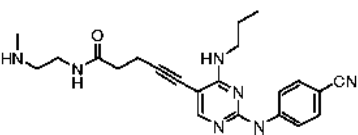
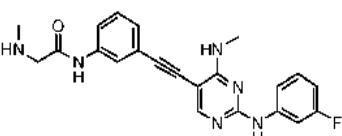
(26) De la misma manera que la del Ejemplo 38, (3), Se obtuvieron los Intermedios (G38) a (G47), los Intermedios (G65) a (G72) y los Intermedios (G74).

[Tabla 118]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
G38		EM m/z (M+H): 472,2
G39		-
G40		-
G41		-
G42		-
G43		-
G44		-
G45		-
G46		-

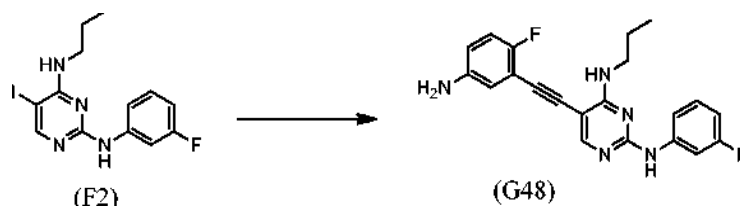
G47		-
-----	---	---

[Tabla 119]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
G65		EM m/z (M+H): 425,3
G66		EM m/z (M+H): 434,4
G67		EM m/z (M+H): 427,3
G68		EM m/z (M+H): 453,3
G69		EM m/z (M+H): 455,3
G70		EM m/z (M+H): 448,3
G71		EM m/z (M+H): 399,3
G72		EM m/z (M+H): 406,3
G74		EM m/z (M+H): 405,3

(27)

[Fórmula 232]



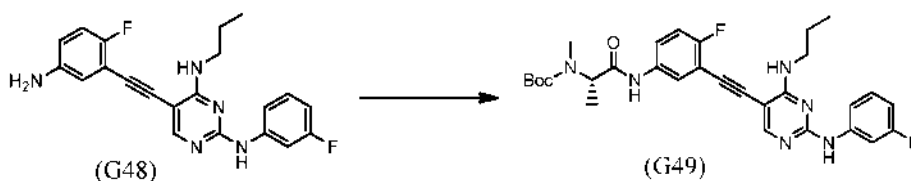
5

Usando N²-(3-fluorofenil)-5-yodo-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F2), se obtuvo 5-((5-amino-2-fluorofenil)etnil)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (G48) de la misma manera que la del Ejemplo 38, (2).

(28)

10

[Fórmula 233]

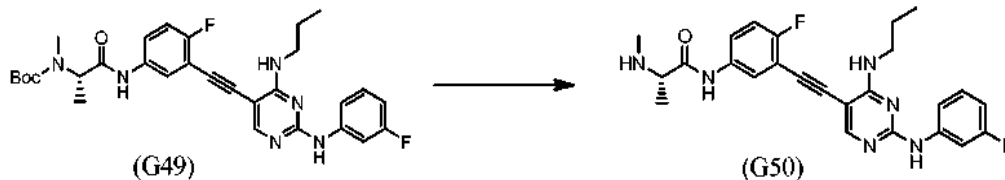


Usando 5-((5-amino-2-fluorofenil)etnil)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (G48), se obtuvo 1-((4-fluoro-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (G49) de la misma manera que la del Ejemplo 1, (5).

(29)

20

[Fórmula 234]

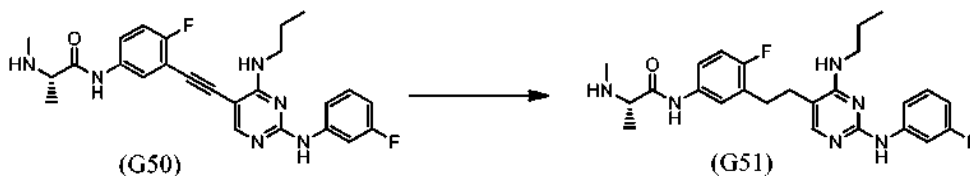


Usando 1-((4-fluoro-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (G49), se obtuvo (S)-N-(4-fluoro-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-(metilamino)propanamida (G50) de la misma manera que la del Ejemplo 38, (3).

(30)

30

[Fórmula 235]



Usando (S)-N-(4-fluoro-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-(metilamino)propanamida (G50), se obtuvo (S)-N-(4-fluoro-3-(2-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)-2-(metilamino)propanamida (G51) de la misma manera que la del Ejemplo 36, (4) o el Ejemplo 38, (22).

35

[Ejemplo 40]

(1) De la misma manera que la del Ejemplo 1, (7), Ejemplo 1, (8) o el Ejemplo 35, (7), Se obtuvieron los Compuestos (8-2) a (8-23).

40

[Tabla 120]

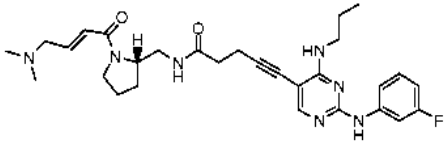
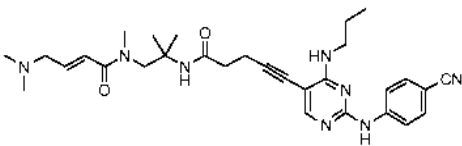
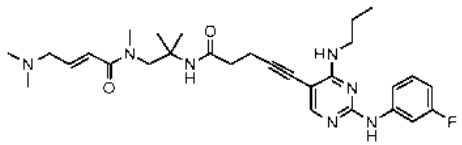
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
8-2		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,03 (1H, s), 7,83 (4H, s), 7,79 (1H, s a), 7,51-7,47 (1H, m), 7,34-7,29 (2H, m), 6,84-6,76 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,51 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,21-3,12 (5H, m), 2,28 (6H, s), 1,74-1,69 (2H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)
8-3		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,05 (1H, s), 7,84-7,80 (1H, m), 7,84 (4H, s), 7,50-7,48 (1H, m), 7,34-7,31 (2H, m), 6,37-6,27 (2H, m), 5,72 (1H, dd, J = 9,9, 5,0Hz), 4,10 (2H, s), 3,52 (2H, t, J = 7,6Hz), 1,75-1,71 (2H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz)
8-4		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,03 (1H, s), 7,83 (4H, s), 7,60 (2H, dd, J = 9,2, 2,6Hz), 7,50-7,47 (2H, m), 6,86-6,76 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 15,5Hz), 4,09 (2H, s), 3,52 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,15 (2H, d, J = 6,6Hz), 2,28 (6H, s), 1,75-1,70 (2H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)
8-5		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,03 (1H, s), 7,83 (4H, s), 7,10 (1H, t, J = 7,9Hz), 6,84-6,63 (4H, m), 6,08 (1H, d, J = 15,2Hz), 3,53-3,46 (4H, m), 3,37-3,22 (2H, m), 3,14-3,09 (2H, m), 2,25 (6H, s), 1,75-1,70 (2H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)
8-6		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,41 (2H, dd, J = 4,6, 2,0Hz), 7,86 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,33-7,20 (4H, m), 6,87-6,66 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 13,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,64 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,19-3,12 (5H, m), 2,96 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,28 (6H, s), 1,72-1,59 (2H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,3Hz)
8-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,86 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,81 (1H, dt, J = 11,7, 2,1Hz), 7,70 (1H, dd, J = 5,9, 2,6Hz), 7,47-7,39 (1H, m), 7,26-6,96 (5H, m), 6,71 (1H, td, J = 8,1, 2,4Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,75 (1H, t, J = 4,6Hz), 5,26 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,58-3,47 (2H, m), 3,13 (2H, d, J = 6,3Hz), 3,03 (3H, s), 2,29 (6H, s), 1,79-1,68 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 121]

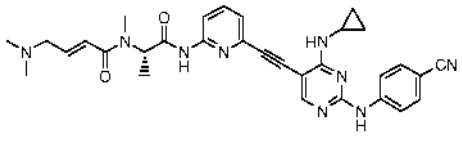
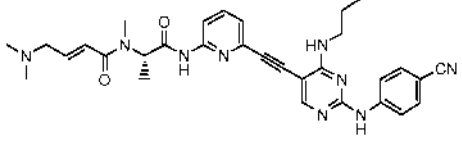
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
8-8		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,74 (1H, s), 7,80 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,69 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 6,6, 2,6Hz), 7,32-7,08 (4H, m), 7,05-6,93 (2H, m), 6,65 (1H, td, J = 8,6, 2,0Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,26 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,95-4,85 (1H, m), 3,53-3,44 (2H, m), 3,14-3,08 (2H, m), 3,02 (3H, s), 2,84-2,76 (2H, m), 2,61-2,53 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,75-1,64 (2H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)
8-9*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 8,06 (1H, s), 7,84 (4H, s), 7,54-7,31 (3H, m), 6,90-6,78 (1H, m), 6,23-6,14 (1H, m), 4,70 (2H, s), 3,54 (2H, t), 3,17-3,13 (2H, m), 2,29 (6H, s), 1,74 (2H, dt), 1,03 (3H, t)
8-10		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 7,90 (1H, s), 7,82-7,80 (4H, s a), 6,76 (1H, dt), 6,14 (1H, dt), 3,47 (2H, t), 3,32-3,28 (2H, t), 3,09 (2H, dd), 2,73 (2H, t), 2,57 (2H, t), 2,15 (6H, s), 1,81-1,61 (4H, m), 1,16 (6H, s), 1,00 (3H, t)
8-11		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 7,90 (1H, s), 7,90 (2H, d), 7,58 (2H, d), 6,81-6,69 (1H, m), 6,60 (1H, d), 3,50-3,42 (4H, m), 3,16-3,12 (2H, m), 2,80-2,71 (2H, m), 2,61-2,53 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,24 (3H, s), 1,81-1,61 (4H, m), 1,13 (6H, s), 0,98 (3H, t)
8-12		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,90 (1H, s), 7,80-7,80 (4H, s a), 7,77 (1H, dt), 6,16 (1H, d), 3,85-3,55 (8H, m), 3,36-3,32 (2H, m), 3,12 (2H, d), 2,66-2,58 (2H, t), 2,26 (6H, s), 1,80-1,48 (8H, m), 1,00 (3H, t)
8-13		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,90 (1H, s), 7,80-7,80 (4H, s a), 7,77 (1H, dt), 6,16 (1H, d), 3,62-3,52 (8H, m), 3,34 (6H, s), 3,36-3,32 (2H, m), 3,12 (2H, d), 2,66-2,58 (2H, t), 2,26 (6H, s), 1,80-1,48 (8H, m), 1,00 (3H, t)

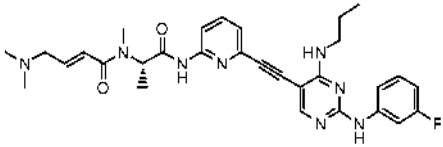
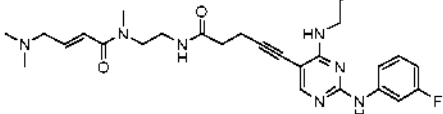
[Tabla 122]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
8-14*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 7,90 (1H, s), 7,81-7,77 (4H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,6Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,3Hz), 6,85-6,75 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,45 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,15 (2H, d, J = 6,6Hz), 3,10 (3H, s), 2,86-2,83 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,71-1,66 (2H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)

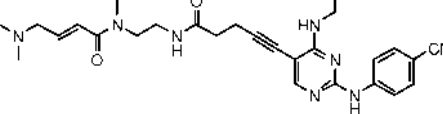
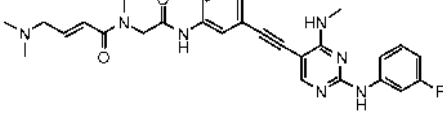
8-15		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,86-7,74 (2H, m), 7,29-7,14 (2H, m), 7,12-7,05 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,1, 2,4Hz), 6,33-6,25 (1H, m), 6,24-6,14 (1H, m), 4,43-4,31 (1H, m), 3,66-3,40 (5H, m), 3,30-3,18 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,74 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 2,07-1,88 (4H, m), 1,80-1,64 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz)
8-16		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,07 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,29-7,22 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,3, 5,9Hz), 6,53-6,42 (2H, m), 3,46 (2H, dd, J = 14,5, 5,9Hz), 3,41 (2H, s), 3,20 (3H, s), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,37 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,28 (6H, s), 1,81-1,68 (2H, m), 1,46 (6H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)
8-17		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,82 (1H, dt, J = 12,1, 2,0Hz), 7,31-7,23 (1H, m), 7,20 (1H, dt, J = 8,3, 6,6Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 2,0Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 6,0Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,3, 2,0Hz), 6,46 (1H, dt, J = 15,2, 1,7Hz), 6,35 (1H, t, J = 6,3Hz), 3,47 (2H, dd, J = 14,9, 6,3Hz), 3,41 (2H, s), 3,19 (3H, s), 3,10 (2H, dd, J = 6,0, 1,7Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,36 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,65 (2H, m), 1,45 (6H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 123]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
8-18*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,87-8,83 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,59 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,41-7,37 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,04 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,51-6,41 (1H, m), 6,14-6,11 (1H, m), 5,40 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,13 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,04 (3H, s), 2,94-2,83 (1H, m), 2,28 (6H, s), 1,44 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,99-0,88 (2H, m), 0,78-0,68 (2H, m)
8-19*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,83 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,69 (1H, t, J = 8,3Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,32 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,03 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,51-6,41 (1H, m), 6,09-5,97 (1H, m), 5,40 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,59-3,47 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,04 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,83-1,64 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz)

<p>8-20*</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,78 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,81 (1H, dt, J = 11,7, 2,3Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,29-7,18 (3H, m), 7,11 (1H, dd, J = 7,9, 2,3Hz), 7,03 (1H, dt, J = 15,3, 5,9Hz), 6,71 (1H, dt, J = 8,3, 2,3Hz), 6,51-6,39 (1H, m), 5,98-5,87 (1H, m), 5,48-5,33 (1H, m), 3,61-3,45 (2H, m), 3,12 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,04 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,83-1,67 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
<p>8-21</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,86-7,76 (1H, m), 7,31-7,15 (2H, m), 7,14-7,06 (1H, m), 6,95-6,77 (2H, m), 6,67 (1H, dt, J = 8,3, 2,0Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,31-6,22 (1H, m), 3,66-3,56 (2H, m), 3,53-3,42 (4H, m), 3,13-3,03 (5H, m), 2,72 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,44 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,81-1,66 (2H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>

[Tabla 124]

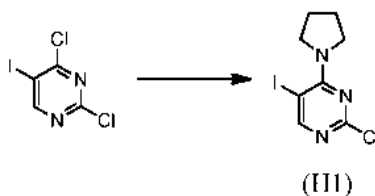
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
<p>8-22</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,94 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,61-7,47 (3H, m), 6,97-6,81 (2H, m), 6,48-6,34 (2H, m), 3,66-3,57 (2H, m), 3,53-3,40 (4H, m), 3,14-3,04 (5H, m), 2,72 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,45 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,81-1,64 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
<p>8-23</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,84-7,79 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,32-7,13 (5H, m), 7,00 (1H, dt, J = 15,3, 5,7Hz), 6,73-6,68 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,59 (1H, s a), 4,17 (2H, s), 3,26 (3H, s), 3,16-3,12 (5H, m), 2,28 (6H, s)</p>

[Ejemplo 41]

5

(1)

[Fórmula 236]



10

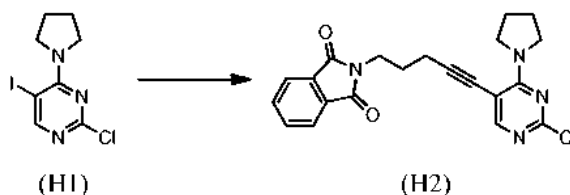
A una solución de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (5,00 g) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento WO2008/155140A1 en tetrahidrofurano (50 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,49 ml) y pirrolidina (1,65 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener 2-cloro-5-yodo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina (H1, 4,49 g).

EM m/z (M+H): 310,1

(2)

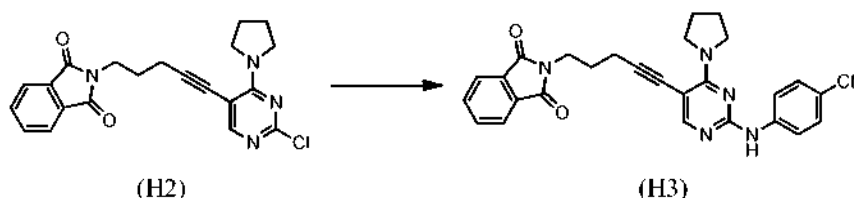
20

[Fórmula 237]



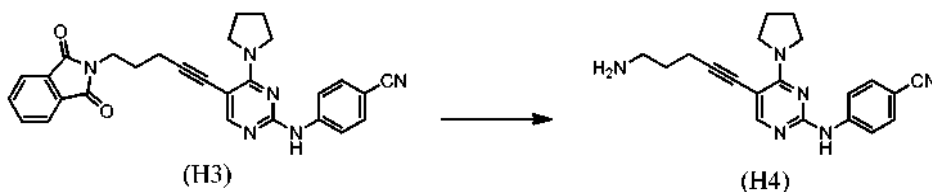
5 A una suspensión de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,02 g) y yoduro de cobre (I) (558 mg) en N,N-dimetilformamida (90 ml), se añadieron trietilamina (10,2 ml), 2-cloro-5-yodo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina (H1, 4,49 g) y N-(4-pentil)ftalimida (4,65 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua. El material sólido se recogió por
10 filtración, se lavó con agua, después se secó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El material sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener 2-(5-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (H2, 3,66 g). EM m/z (M+H): 395,2
(3)

15 [Fórmula 238]



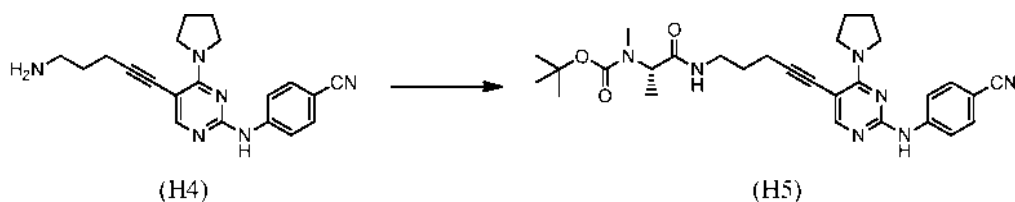
20 A una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (835 mg) y 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno (1,06 g) en 1,4-dioxano (125 ml), se añadieron 2-(5-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (H2, 3,60 g), 4-aminobenzonitrilo (2,69 g) y carbonato de cesio (8,90 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 90 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido,
25 se añadió agua. El material sólido se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener 4-((5-(5-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (H3). EM m/z (M+H): 477,3
(4)

30 [Fórmula 239]



35 A una solución de 4-((5-(5-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (H3) obtenido anteriormente en tetrahidrofurano (80 ml) y etanol (80 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (16 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 98 a 85 % de acetato de etilo en metanol) para
40 obtener 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (H4, 2,64 g). EM m/z (M+H): 347,3
(5)

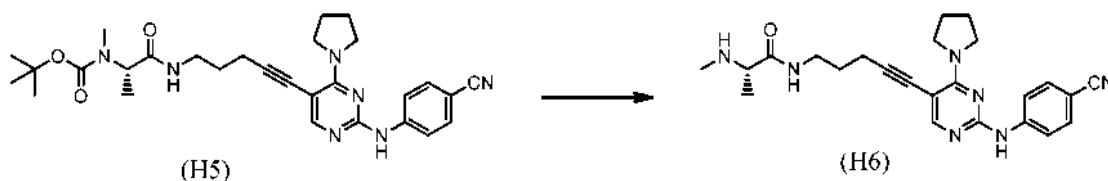
[Fórmula 240]



5 A una solución de 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (H4, 2,64 g), N-Boc-N-metil-L-alanina (3,10 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,92 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,06 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,98 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 30 a 5 % de hexano en acetato de etilo). El material sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano, y después se secó a presión reducida para obtener (1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (H5, 2,39 g) en forma de un sólido de color blanco.

15 EM m/z (M+H): 532,5
(6)

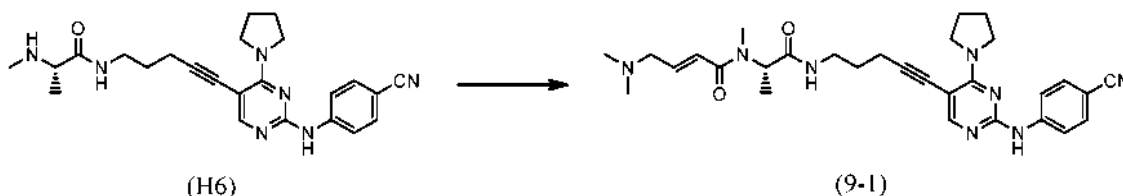
20 [Fórmula 241]



25 A una solución de (1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (H5, 2,39 g) en 1,4-dioxano (40 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (S)-N-(5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-2-(metilamino)propanamida (H6) (2,36 g) en forma de un sólido de color blanco.

30 EM m/z (M-H): 430,4
(7)

35 [Fórmula 242]



40 A una solución de diclorhidrato de (S)-N-(5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-2-(metilamino)propanamida (H6) (252 mg) y clorhidrato del ácido 4-dimetilaminocrotónico (331 mg) en N,N-dimetilformamida (8 ml), se añadieron N-metilmorfolina (660 µl) y cloroformiato de isobutilo en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (5 gotas) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 90% de acetato de etilo en metanol). El material sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano y después se secó a presión reducida para obtener (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (9-1, 132 mg) en forma de un sólido de color blanco.

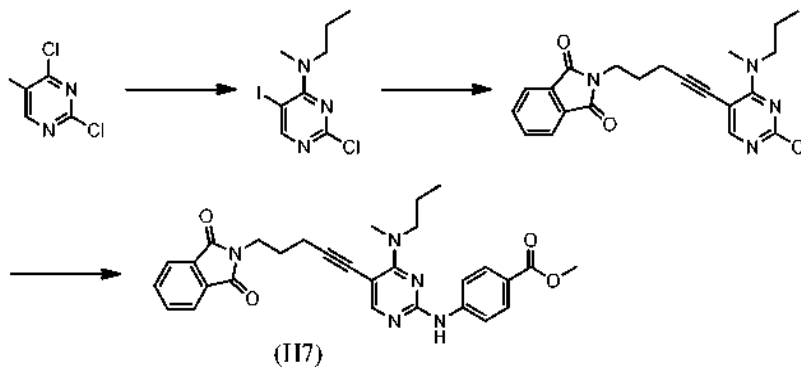
45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,30 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,57 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,84 (4H, s a), 3,42-3,26 (2H, m), 3,10 (2H,

d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,40 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 2,00-1,94 (4H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz)

[Ejemplo 42]

5 (1)

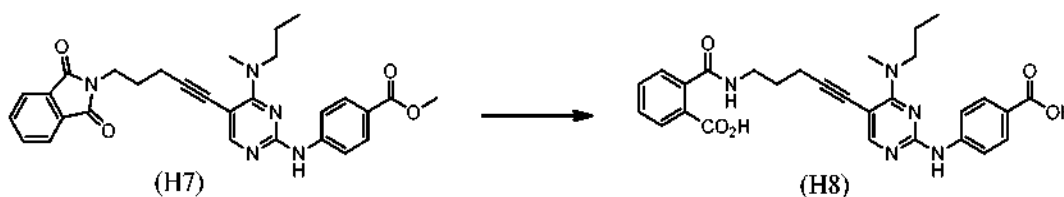
[Fórmula 243]



10 Usando N-metilpropilamina y 4-aminobenzoato de metilo, se obtuvo 4-((5-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-(metil(propil)amino)pirimidin-2-il)amino)benzoato de metilo (H7) de la misma manera que la del Ejemplo 41. EM m/z (M+H): 512,4

15 (2)

[Fórmula 244]

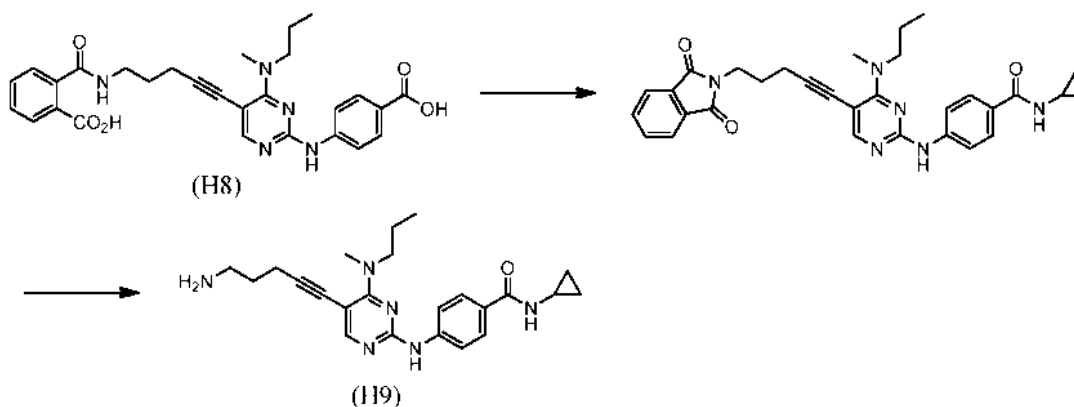


20 A una solución de 4-((5-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-(metil(propil)amino)pirimidin-2-il)amino)benzoato de metilo (H7, 634 mg) en tetrahidrofurano (6,2 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 2,0 mol/l (3,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l a la mezcla de reacción hasta que la mezcla se volvió ácida. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener ácido 2-((5-(2-((4-carboxifenil)amino)-4-(metil(propil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamoil)benzoico (H8, 526 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 516,4

30 (3)

[Fórmula 245]



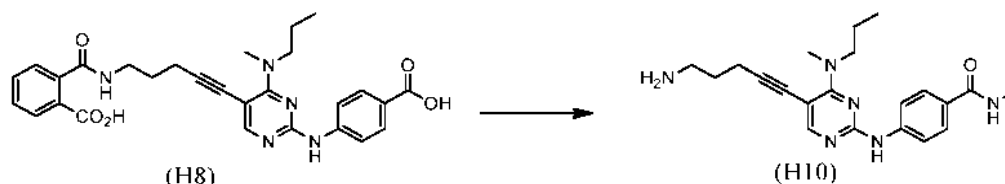
A una solución de ácido 2-((5-(2-((4-carboxifenil)amino)-4-(metil(propil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamoil)benzoico (H8, 200 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (297 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (210 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (541 µl) y ciclopropilamina (215 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua. El material sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener un sólido de color blanco (218 mg).

A una solución del sólido de color blanco (218 mg) obtenido anteriormente en etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración y después se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 88 % de acetato de etilo en metanol) para obtener 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(metil(propil)amino)pirimidin-2-il)amino)-N-ciclopropilbenzamida (H9, 112 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 407,4

(4)

[Fórmula 246]



Usando metilamina, se obtuvo 4-((5-(5-amino-1-pentin-1-il)-4-(metil(propil)amino)pirimidin-2-il)amino)-N-metilbenzamida (H10) de la misma manera que la del Ejemplo 42, (3).

(5) Usando 2,4-dicloro-5-yodopirimidina, se obtuvieron los Intermedios (H11) a (H14) de la misma manera que la del Ejemplo 41, (1).

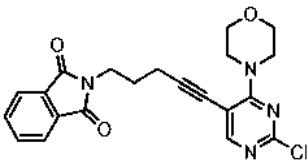
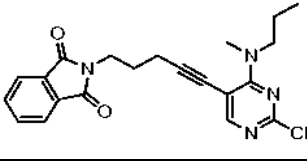
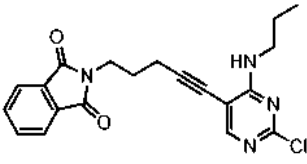
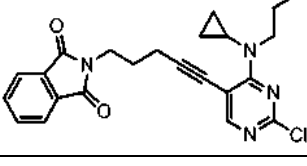
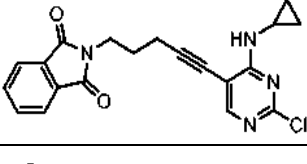
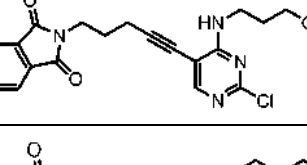
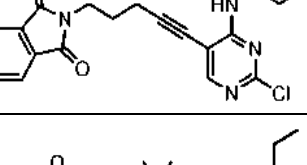
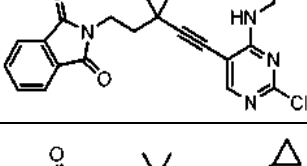
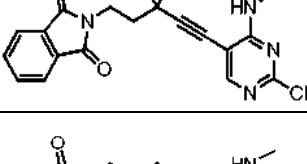
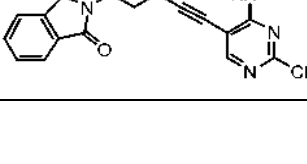
[Tabla 125]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H11		-
H12		-
H13		-
H14		-

(6) De la misma manera que la del Ejemplo 41, (2), se obtuvieron los Intermedios (H15) a (H23) y los Intermedios

(H125).

[Tabla 126]

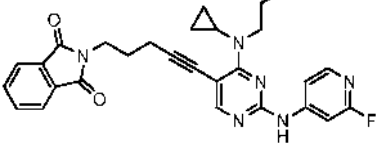
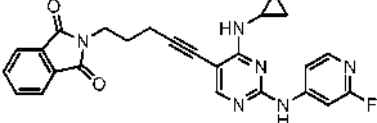
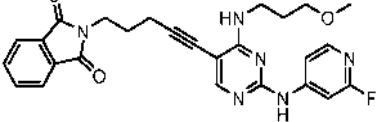
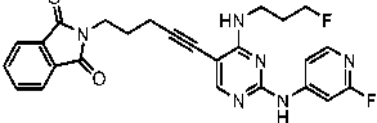
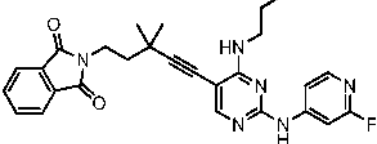
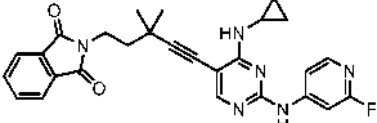
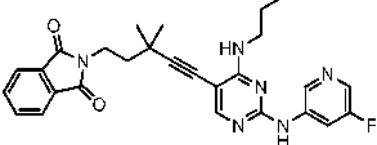
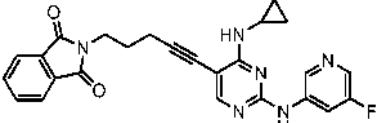
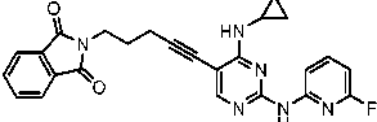
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H15		-
H16		EM m/z (M+H): 397,1
H17		-
H18		-
H19		-
H20		EM m/z (M+H): 413,3
H21		-
H22		-
H23		-
H125		EM m/z (M+H): 355,2

(7) De la misma manera que la del Ejemplo 41, (3), se obtuvieron los Intermedios (H25) a (H47) y los Intermedios (H126) a (H130).

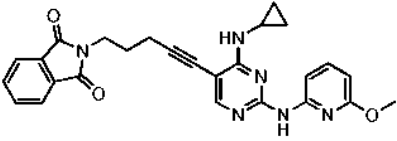
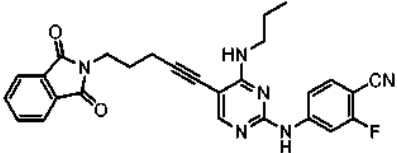
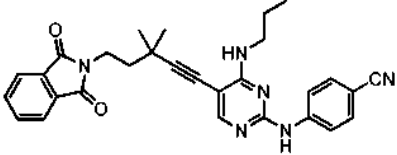
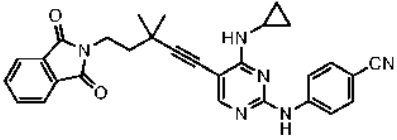
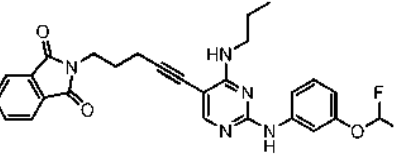
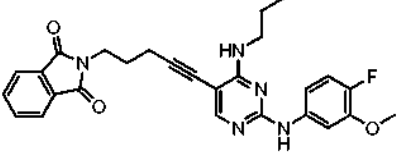
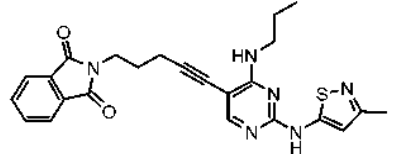
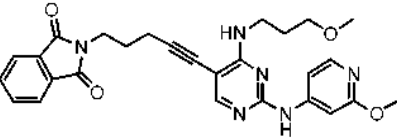
[Tabla 127]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H25		-
H26		-
H27		EM m/z (M+H): 472,2
H28		-
H29		-
H30		-
H31		-
H32		-

[Tabla 128]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H33		-
H34		-
H35		-
H36		-
H37		-
H38		-
H39		-
H40		-
H41		-

[Tabla 129]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H42		-
H43		-
H44		-
H45		-
H46		-
H47		-
H126		EM m/z (M+H): 461,3
H127		-

[Tabla 130]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H128		-
H129		EM m/z (M+H): 443,3
H130		EM m/z (M+H): 462,3

(8) De la misma manera que la del Ejemplo 41, (4), se obtuvieron los Intermedios (H48) a (H70) y los Intermedios (H131) a (H135).

5

[Tabla 131]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H48		-
H49		-
H50		EM m/z (M+H): 342,2
H51		EM m/z (M+H): 367,3

H52		-
H53		-
H54		-
H55		-

[Tabla 132]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H56		-
H57		-
H58		-
H59		-
H60		-

H61		-
H62		-
H63		-
H64		-

[Tabla 133]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H65		-
H66		-
H67		-
H68		-

H69		-
H70		-
H131		-
H132		EM m/z (M+H): 371,3

[Tabla 134]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H133		-
H134		EM m/z (M+H): 313,3
H135		EM m/z (M+H): 332,3

(9) De la misma manera que la del Ejemplo 41, (5), se obtuvieron los Intermedios (H71) a (H97) y los Intermedios (H136) a (H146).

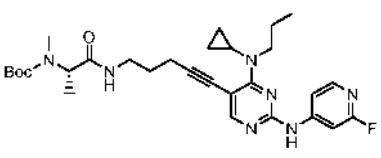
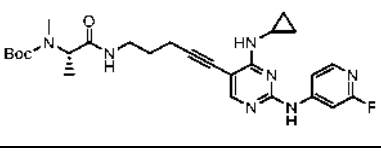
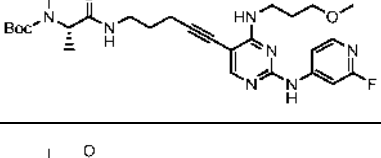
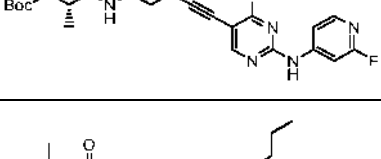
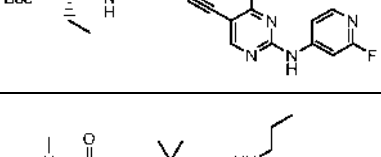
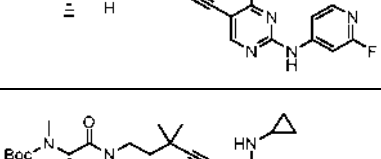
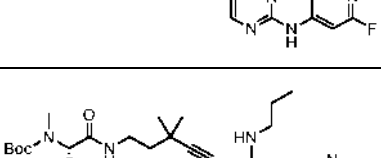
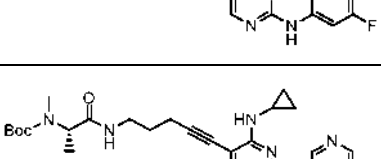
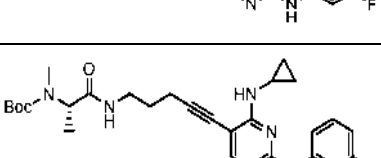

[Tabla 135]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H71		-

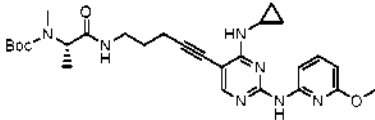
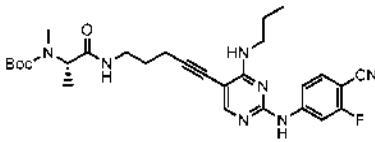
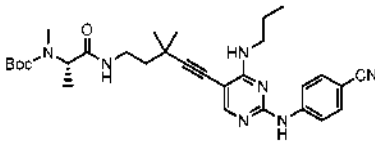
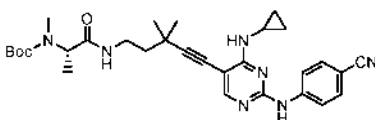
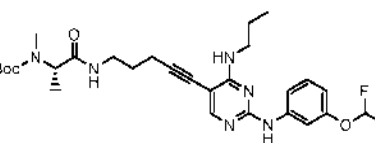
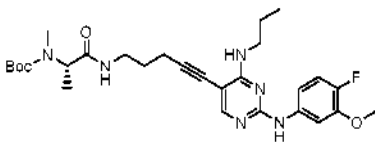
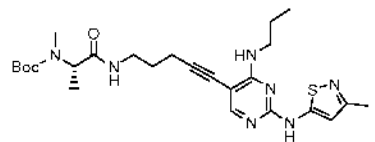
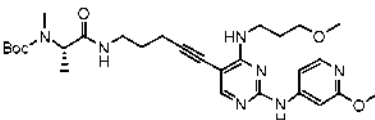
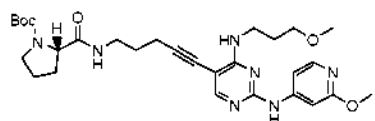
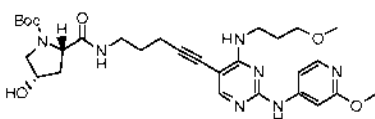
ES 2 657 955 T3

H72		-
H73		EM m/z (M+H): 527,3
H74		EM m/z (M+H): 552,4
H75		EM m/z (M+H): 550,4
H76		EM m/z (M+H): 592,5
H77		EM m/z (M+H): 566,5
H78		-
H79		-
H80		-
H81		-

[Tabla 136]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H82		-
H83		EM m/z (M+H): 512,4
H84		-
H85		-
H86		-
H87		-
H88		-
H89		-
H90		-
H91		-

[Tabla 137]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H92		-
H93		-
H94		-
H95		-
H96		-
H97		-
H136		-
H137		-
H138		-
H139		-

[Tabla 138]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H140		-
H141		EM m/z (M+H): 538,5
H142		EM m/z (M+H): 554,4
H143		EM m/z (M+H): 556,4
H144		EM m/z (M+H): 512,4
H145		EM m/z (M+H): 498,4
H146		EM m/z (M+H): 517,4

(10) De la misma manera que la del Ejemplo 41, (6), se obtuvieron los Intermedios (H98) a (H124) y los Intermedios (H147) a (H157).

5

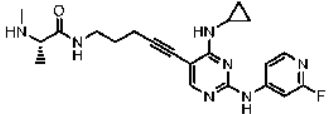
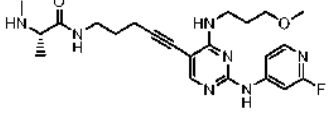
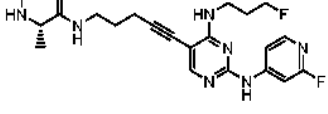
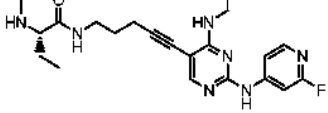
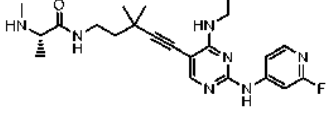
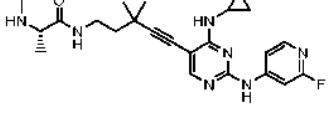
[Tabla 139]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H98		-
H99		-

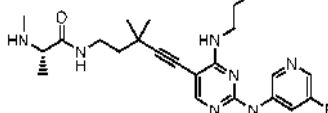
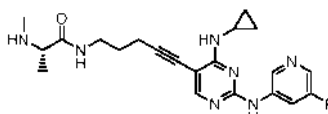
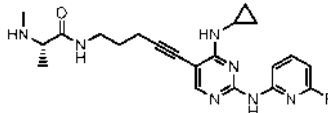
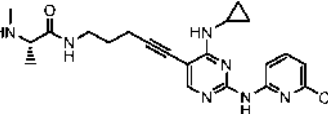
H100		EM m/z (M+H): 427,3
H101		EM m/z (M+H): 452,4
H102		EM m/z (M+H): 450,4
H103		EM m/z (M+H): 492,5
H104		-
H105		-

[Tabla 140]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H106		-
H107		-
H108		-
H109		-

H110		-
H111		-
H112		-
H113		-
H114		-
H115		-

[Tabla 141]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H116		-
H117		-
H118		-
H119		-

H120		-
H121		-
H122		-
H123		-
H124		-
H147		-

[Tabla 142]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
H148		-
H149		-
H150		-
H151		-

H152		EM m/z (M+H): 438,3
H153		EM m/z (M+H): 454,4
H154		-
H155		EM m/z (M+H): 412,4
H156		-
H157		EM m/z (M+H): 417,4

[Ejemplo 43]

De la misma manera que la del Ejemplo 41, Se obtuvieron los Compuestos (9-2) a (9-40).

5

[Tabla 143]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-2		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,16 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,60 (1H, s a), 7,41-7,35 (1H, m), 7,25 (1H, s a), 7,02-6,89 (1H, m), 6,67 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,99-3,93 (4H, m), 3,83-3,76 (4H, m), 3,48-3,23 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,71 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz)
9-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,22 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,74-7,19 (3H, m), 6,93-6,85 (2H, m), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,20 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,74 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,39-3,35 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,12-3,10 (2H, m), 3,02 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,77-1,67 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,6 Hz)

9-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,16 (1H, s a), 8,13 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 7,6, 1,7Hz), 7,40-7,26 (4H, m), 6,64-6,33 (2H, m), 5,79 (1H, dd, J = 10,2, 1,7Hz), 5,16 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,99-3,93 (4H, m), 3,83-3,76 (4H, m), 3,44-3,24 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,81-1,72 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz)
9-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,76-7,68 (1H, m), 7,24-7,16 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,98-6,88 (1H, m), 6,67 (1H, dt, J = 8,3, 2,0Hz), 6,58 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,70 (2H, m), 3,42-3,32 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,12-3,06 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,80-1,64 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,3Hz)
9-6		EM m/z (M+H): 563,5
9-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,02 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,0, 6,1 Hz), 6,57 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,18 (1H, d, J = 7,3Hz), 3,84 (4H, s), 3,42-3,28 (2H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,40 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 2,00-1,92 (4H, m), 1,75 (2H, t, J = 7,3Hz), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz)

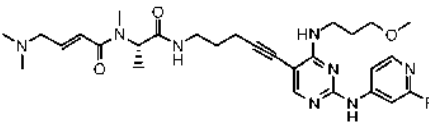
[Tabla 144]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-8		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,61 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,0, 6,1 Hz), 6,64 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,38-6,32 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,70 (2H, m), 3,42-3,30 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,09 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,94-2,84 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,26 (6H, s), 1,82-1,64 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,6Hz), 0,88-0,82 (2H, m), 0,64-0,58 (2H, m)
9-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,04 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,16 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,0, 5,9Hz), 6,53 (1H, s a), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,12-6,04 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,79-3,70 (2H, m), 3,42-3,32 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,01 (3H, d, J = 5,0Hz), 2,98 (3H, s), 2,46-2,38 (2H, m), 2,26 (6H, s), 1,80-1,68 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,3Hz)

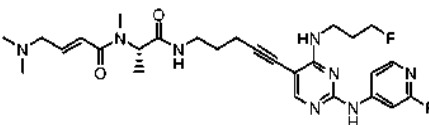
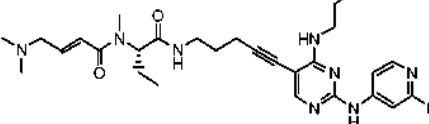
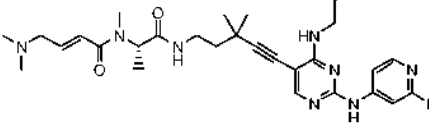
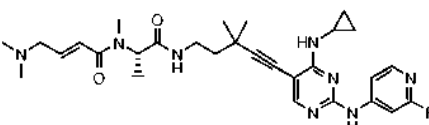
9-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,50 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,17 (1H, d, J = 5,3Hz), 6,97-6,88 (2H, m), 6,42 (1H, d, J = 15Hz), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,75-3,65 (2H, m), 3,39-3,32 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,02 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,84-1,62 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,6 Hz)
9-11		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,15 (1H, s), 8,01 (1H, d, 5,9 Hz), 7,83 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,17 (1H, dd, J = 4,6, 2,6Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, t, J = 5,3Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,05-3,96 (4H, m), 3,83-3,79 (4H, m), 3,45-3,23 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, 7,3 Hz), 2,25 (6H, s), 1,83-1,69 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz)
9-12		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,26 (1H, s), 8,06-7,94 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,23-7,14 (1H, m), 7,01-6,81 (2H, m), 6,43 (1H, d, 15,2Hz), 5,27-5,13 (1H, m), 4,05-3,62 (4H, m), 3,46-3,26 (2H, m), 3,19-3,07 (2H, m), 3,02 (3H, s), 2,51-2,36 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,00 (4H, s a), 1,86-1,64 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz)

[Tabla 145]

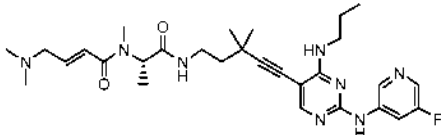
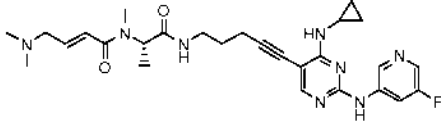
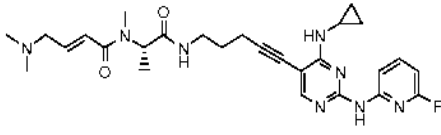
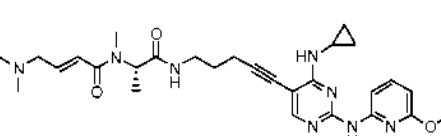
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-13		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,99 (1H, s), 7,97 (2H, t, J = 3,0Hz), 7,69 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 5,3Hz), 6,96-6,89 (2H, m), 6,59 (1H, t, J = 5,3Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,23 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,60-3,38 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,03 (3H, s), 2,53-2,37 (2H, m), 2,26 (6H, s), 1,83-1,61 (4H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)
9-14		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,57 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 5,3Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,14 (1H, d, J = 5,9Hz), 6,93 (1H, dt, 15,2, 5,9Hz), 6,80 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,43 (1H, d, 15,0Hz), 6,40 (1H, s), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,81-3,72 (2H, m), 3,43-3,24 (2H, m), 3,15-3,03 (3H, m), 3,01 (3H, s), 2,69-2,55 (1H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,26 (6H, s), 1,83-1,64 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,00-0,88 (5H, m), 0,76-0,71 (2H, m)
9-15		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,30 (1H, s), 8,02-7,95 (3H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,70 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,51 (1H, s), 6,44 (1H, dt, J = 15,2, 1,7Hz), 5,20 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,44 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,02 (3H, s), 2,92-2,81 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,69 (2H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,8Hz), 0,96-0,90 (2H, m), 0,79-0,74 (2H, m)

9-16		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,24 (1H, s), 8,01-7,96 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,18 (1H, d, J = 5,9Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,81-6,65 (2H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,20 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,65 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,54 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,35 (3H, s), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,02 (3H, s), 2,49-2,40 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,01-1,97 (2H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,3Hz)</p>
------	---	--

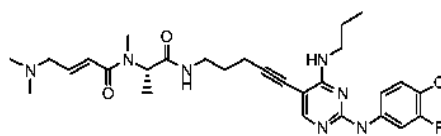
[Tabla 146]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-17		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 5,3Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,30 (1H, s), 7,16-7,09 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,89-6,80 (1H, m), 6,61-6,51 (1H, m), 6,48-6,37 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,61 (2H, dt, J = 47,3, 5,6Hz), 3,73 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,53-3,40 (2H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,52-2,37 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,22-2,05 (2H, m), 1,78-1,69 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)</p>
9-18		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,52 (1H, s), 7,98 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,17 (1H, d, J = 5,9Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,83 (1H, t, J = 6,3Hz), 6,59 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,94 (1H, t, J = 7,9Hz), 3,54-3,42 (4H, m), 3,13-3,08 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 2,06-1,95 (1H, m), 1,77-1,67 (5H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
9-19		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,30 (1H, s), 7,12-7,06 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,64-6,53 (1H, m), 6,47-6,36 (1H, m), 6,32-6,22 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,59-3,36 (4H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,98 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,78-1,64 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
9-20		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,02 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 5,3Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,38 (1H, s), 7,12-7,04 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,61-6,51 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,09 (1H, s), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,51-3,37 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,87-2,82 (1H, m), 2,27 (6H, s), 1,66 (2H, t, J = 9,6Hz), 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,01-0,88 (2H, m), 0,77-0,67 (2H, m)</p>

[Tabla 147]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-21		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,37 (1H, dt, J = 11,7, 2,3Hz), 8,34-8,31 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,6Hz), 7,98 (1H, s), 7,52 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,64-6,55 (1H, m), 6,46-6,37 (1H, m), 6,24-6,15 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,57-3,35 (4H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,98 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,79-1,61 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,30 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
9-22		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,67 (1H, dt, J = 11,9, 2,3Hz), 8,35 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,00 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,62-6,51 (1H, m), 6,48-6,38 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,91-2,80 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,69 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,95-0,89 (2H, m), 0,79-0,72 (2H, m)
9-23		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,48 (1H, dd, J = 8,3, 2,3Hz), 8,05 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,70 (1H, c, J = 8,3Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,57-6,51 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,3Hz), 6,46-6,37 (1H, m), 6,34 (1H, s), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,93-2,81 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,68 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,90-0,84 (2H, m), 0,77-0,72 (2H, m)
9-24		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,12 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,02 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,53 (1H, t, J = 7,9Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,57-6,48 (1H, m), 6,46-6,38 (1H, m), 6,35 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,24 (1H, s), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,87 (3H, s), 3,42 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,94-2,83 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,69 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,90-0,84 (2H, m), 0,77-0,70 (2H, m)

[Tabla 148]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-25		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,11 (1H, dd, J = 12,6, 2,0Hz), 7,97 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 7,3Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,63-6,49 (2H, m), 6,48-6,38 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,56-3,39 (4H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,81-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,0Hz)

9-26		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,23 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,62-6,52 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,22-6,10 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,53-3,39 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,78-1,62 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
9-27		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,33 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,59-6,50 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,00 (1H, s), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,55-3,32 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,90-2,79 (1H, m), 2,27 (6H, s), 1,66 (2H, t, J = 7,6Hz), 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, s), 1,29 (3H, s), 0,94-0,84 (2H, m), 0,74-0,69 (2H, m)
9-28		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,86 (1H, t, J = 2,0Hz), 7,28-7,14 (2H, m), 7,05 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73 (1H, dd, J = 7,6, 2,0Hz), 6,57-6,48 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 74,3Hz), 6,48-6,37 (1H, m), 6,27-6,18 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,51 (2H, c, J = 6,3Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,84-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 149]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-29		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 7,9, 2,0Hz), 7,09-6,86 (4H, m), 6,60-6,49 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,21-6,08 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,90 (3H, s), 3,50 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,79-1,62 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)
9-30		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,01 (1H, s), 7,01-6,88 (1H, m), 6,84-6,70 (1H, m), 6,69-6,58 (1H, m), 6,57-6,33 (2H, m), 5,27-5,15 (1H, m), 3,97-3,86 (1H, m), 3,80-3,61 (2H, m), 3,59-3,36 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,02 (3H, s), 2,52-2,41 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,91-1,66 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,6 Hz)
9-31		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, s a), 7,41-7,13 (2H, m), 7,11-6,88 (2H, m), 6,70-6,51 (2H, m), 6,42 (1H, d, J = 14,5Hz), 5,19 (1H, s a), 3,93 (3H, s), 3,79-3,61 (2H, m), 3,61-3,51 (2H, m), 3,51-3,39 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 2,14-1,67 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,6Hz)

9-32		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,99 (2H, s a), 7,23-7,09 (1H, m), 7,09-6,86 (2H, m), 6,48-6,36 (1H, m), 6,36-6,18 (2H, m), 5,54 (1H, s a), 4,90-4,42 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,86-3,43 (8H, m), 3,36 (3H, s), 3,11 (2H, s a), 2,52 (2H, s a), 2,26 (6H, s), 2,22-1,51 (8H, m)
9-33		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, s a), 7,31-7,13 (2H, m), 7,13-6,87 (3H, m), 6,60 (1H, s a), 6,33 (1H, d, J = 13,9Hz), 4,68 (1H, s a), 3,93 (3H, s), 3,77-3,45 (10H, m), 3,36 (3H, s), 3,12 (2H, s a), 2,49 (2H, s a), 2,27 (6H, s), 2,10-1,50 (6H, m)

[Tabla 150]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-34		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,03-7,93 (2H, m), 7,14-6,96 (3H, m), 6,95-6,82 (1H, m), 6,63-6,40 (1H, m), 6,36-6,12 (2H, m), 5,47-5,18 (1H, m), 4,88-4,51 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,81-3,41 (8H, m), 3,36 (3H, s), 3,13-3,05 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 5,3Hz), 2,28 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,03-1,90 (2H, m), 1,84-1,70 (2H, m), 1,68-1,56 (2H, m)
9-35		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, d, J = 5,3Hz), 7,54-7,41 (1H, m), 7,41-7,24 (1H, m), 7,21-7,06 (1H, m), 7,06-6,86 (2H, m), 6,52-6,09 (2H, m), 4,69 (1H, s a), 3,92 (3H, s), 3,83-3,28 (6H, m), 3,11 (2H, s), 2,49 (2H, s a), 2,27 (6H, s), 2,18-1,51 (8H, m), 1,00 (3H, t, J = 5,9Hz)
9-36		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,06-7,93 (2H, m), 7,85 (1H, s a), 7,43-7,27 (2H, m), 7,11-6,88 (2H, m), 6,27 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,04 (1H, s), 5,68 (1H, s), 4,79 (1H, d, J = 8,6Hz), 4,51 (1H, s a), 3,92 (3H, s), 3,84-3,66 (2H, m), 3,59-3,38 (4H, m), 3,12 (2H, s a), 2,50 (2H, t, J = 5,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,92-1,59 (6H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)
9-37		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,99 (2H, s), 7,42-7,23 (2H, m), 7,19-6,84 (2H, m), 6,50-6,12 (2H, m), 5,48-5,16 (1H, m), 4,92-4,50 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,90-3,36 (5H, m), 3,21-2,89 (4H, m), 2,48 (2H, t, J = 5,6Hz), 2,28 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,51 (6H, m), 1,02 (3H, t, J = 6,9Hz)
9-38		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,00-7,96 (2H, m), 7,35-7,25 (2H, m), 7,06-6,89 (2H, m), 6,66 (1H, s a), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,22 (1H, s a), 4,04 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,59-3,40 (4H, m), 3,20 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,93-1,64 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)

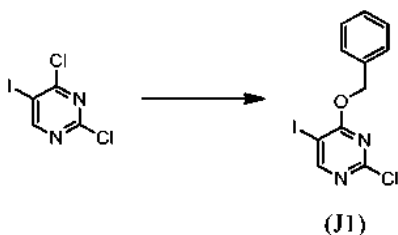
[Tabla 151]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
9-39		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,96 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,02 (1H, dd, J = 5,9, 2,0Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,63 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,45-6,40 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,93 (3H, s), 3,48-3,40 (2H, m), 3,15-3,08 (5H, m), 3,00 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,70 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,8Hz)
9-40		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,33 (1H, s a), 6,97-6,92 (2H, m), 6,66-6,53 (2H, m), 6,45-6,40 (2H, m), 5,28-5,11 (1H, m), 3,67-3,53 (1H, m), 3,53-3,37 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,88-1,53 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Ejemplo 44]

5 (1)

[Fórmula 247]



10

A una solución de alcohol bencílico (10,4 ml) en tetrahidrofurano (100 ml), se añadió terc-butoxipotasio (6,2 g) en una atmósfera de nitrógeno con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 40 minutos a reflujo con calentamiento (Mezcla de reacción A).

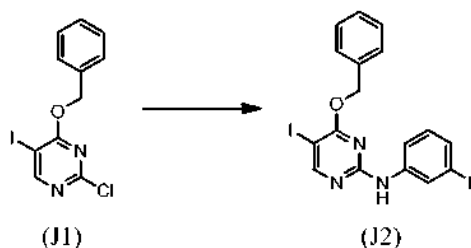
15

A una solución de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (13,7 g) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento WO2008/155140A1 en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadió gota a gota la Mezcla de reacción A mencionada anteriormente a una temperatura por debajo de 10 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas en refrigeración con hielo. A la mezcla de reacción, se añadió agua (800 ml). El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se recristalizó en acetonitrilo y se secó a presión reducida para obtener 4-(benciloxi)-2-cloro-5-yodopirimidina (J1, 10,3 g) en forma de un sólido de color blanco.

20 EM m/z (M+H): 347,0

(2)

[Fórmula 248]



25

A una solución de 4-(benciloxi)-2-cloro-5-yodopirimidina (J1, 158 mg) en N-metilpirrolidona (2,5 ml), se añadieron 3-fluoroanilina (66 µl) y ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (159 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y después se agitó a 80 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato

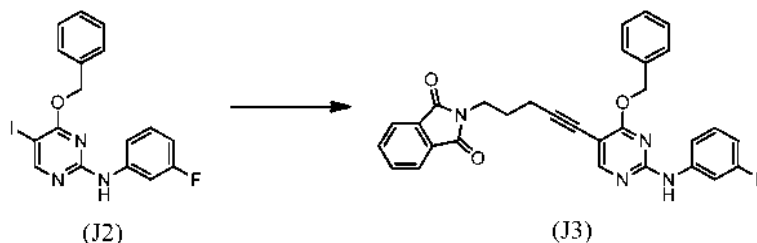
30

sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 4-(benciloxi)-N-(3-fluorofenil)-5-yodopirimidin-2-amina (J2, 60 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 422,0

5 (3)

[Fórmula 249]



10

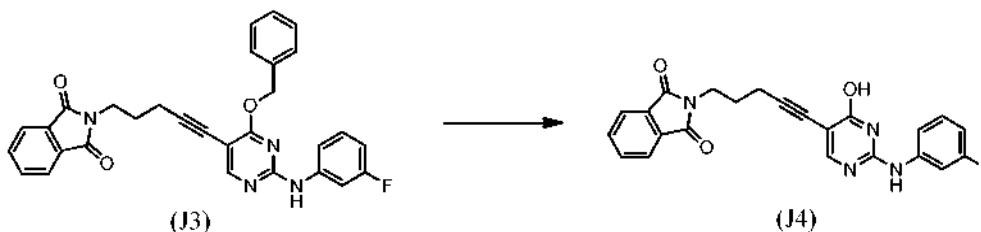
A una solución de 4-(benciloxi)-N-(3-fluorofenil)-5-yodopirimidin-2-amina (J2, 60 mg) y N-(4-pentil)ftalimida (76 mg) en N,N-dimetilformamida (500 μ l), se añadieron trietilamina (98 μ l), yoduro de cobre (I) (14 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-(5-(4-(benciloxi)-2-((3-fluorofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (J3, 69 mg) en forma de un sólido de color verde pálido.

15

EM m/z (M+H): 507,2

20 (4)

[Fórmula 250]



25

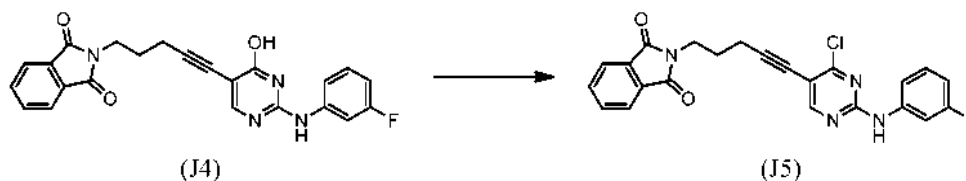
A 2-(5-(4-(benciloxi)-2-((3-fluorofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (J3, 69 mg), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche a la misma temperatura. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico y después se secó a presión reducida para obtener 2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-hidroxipirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (J4, 62 mg) en forma de un sólido de color rosa pálido. EM m/z (M+H): 417,1

30

(5)

35

[Fórmula 251]



40

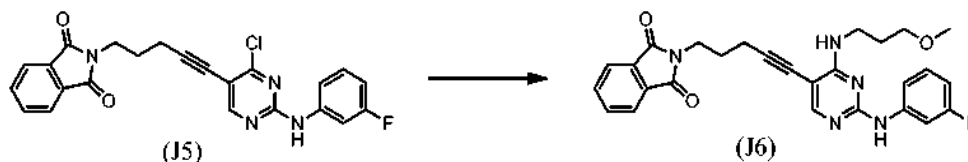
A 2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-hidroxipirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (J4, 36 mg), se añadió oxiclورو de fósforo (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo, y después se añadió acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se

evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico y después se secó a presión reducida para obtener 2-(5-(4-cloro-2-((3-fluorofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (J5, 21 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 435,1

(6)

[Fórmula 252]

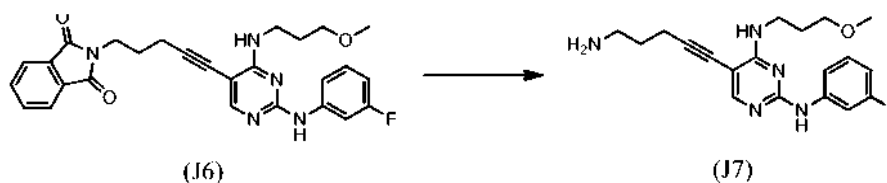


A una solución de 2-(5-(4-cloro-2-((3-fluorofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (J5, 124 mg) en 1,4-dioxano (2 ml), se añadieron trietilamina (119 μ l) y 3-metoxipropilamina (88 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (J6, 90 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 488,2

(7)

[Fórmula 253]

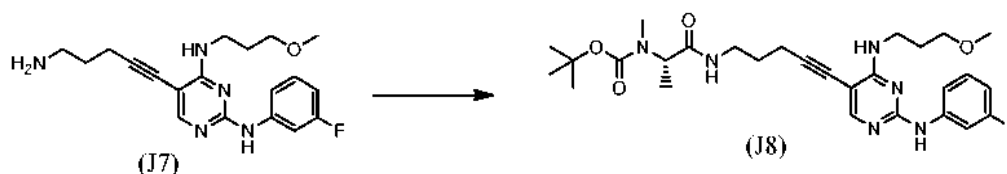


A una solución de 2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (J6, 90 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (0,5 ml), se añadió monohidrato de hidrazina (100 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración y después se añadió ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l a la mezcla de reacción hasta que la mezcla se volvió ácida. La capa acuosa se separó, se añadió hidróxido sódico acuoso 3,0 mol/l hasta que la mezcla se volvió ácida y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 5-(5-amino-1-pentin-1-il)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-(3-metoxipropil)pirimidin-2,4-diamina (J7, 55 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 358,2

(8)

[Fórmula 254]



A una solución de 5-(5-amino-1-pentin-1-il)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-(3-metoxipropil)pirimidin-2,4-diamina (J7, 55 mg), N-Boc-N-metil-L-alanina (63 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (59 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (42 mg) en N,N-dimetilformamida (700 μ l), se añadió N,N-diisopropiletilamina (108 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1-((5-(2-((3-

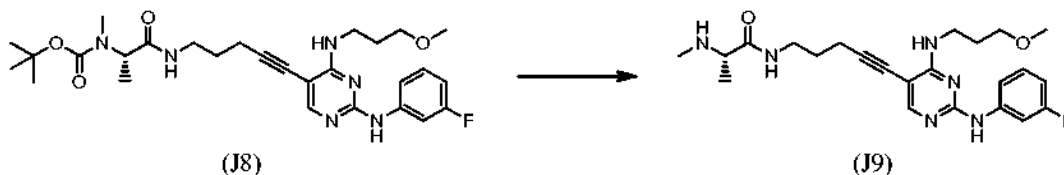
fluorofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (J8, 84 mg).

EM m/z (M+H): 543,1

(9)

5

[Fórmula 255]



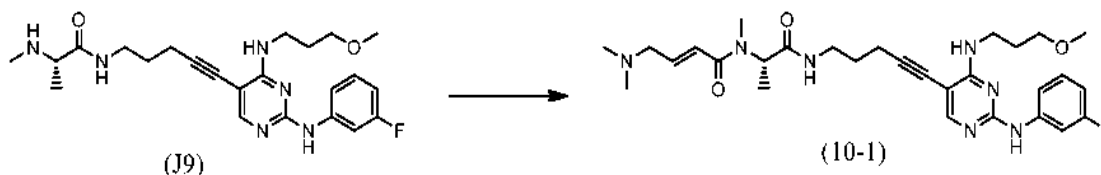
10 A (1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (J8, 81 mg), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico y después se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (S)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-2-(metilamino)propanamida (J9) (55 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15

EM m/z (M+H): 443,3

(10)

20 [Fórmula 256]



25 A una solución de clorhidrato del ácido 4-dimetilaminocrotónico (61 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), se añadieron N-metilmorfolina (135 μ l) y clorformiato de isobutilo (40 μ l) en refrigeración con hielo, después se añadió más cantidad de diclorhidrato de (S)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-2-(metilamino)propanamida (J9) 55 mg) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 gotas) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice para obtener (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (10-1,45 mg).

30

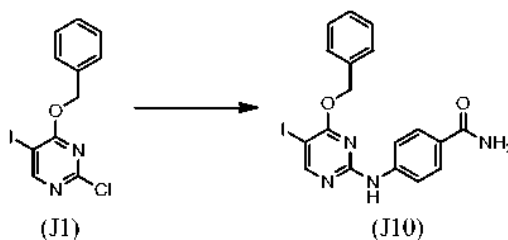
RMN 1 H (CDCl₃) δ : 7,96 (1H, s), 7,79 (1H, dt, J = 12,1, 2,1 Hz), 7,26-7,15 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,05 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,1, 2,1 Hz), 6,60-6,50 (1H, m), 6,50-6,36 (2H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,64 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,53 (2H, t, J = 6,3Hz), 3,42 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,35 (3H, s), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 2,01-1,93 (2H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz)

35

[Ejemplo 45]

40 (1)

[Fórmula 257]



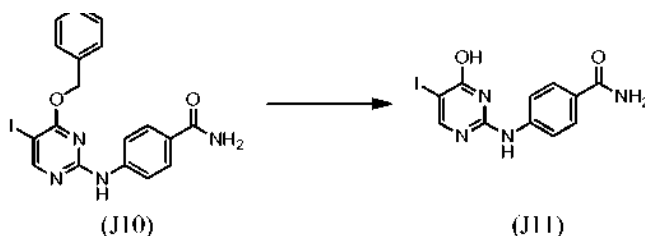
45

A una solución de 4-(benciloxi)-2-cloro-5-yodopirimidina (J1, 2,02 g) y 4-aminobenzamida (3,97 g) en N-metilpirrolidona (20 ml), se añadió ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (6,76 g) a temperatura ambiente y la mezcla

se agitó a 60 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y después se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y metanol, y después se secó a presión reducida para obtener 4-((4-(benciloxi)-5-yodopirimidin-2-il)amino)benzamida (J10, 3,05 g) en forma de un sólido de color blanco.

5 EM m/z (M+H): 447,2
(2)

[Fórmula 258]



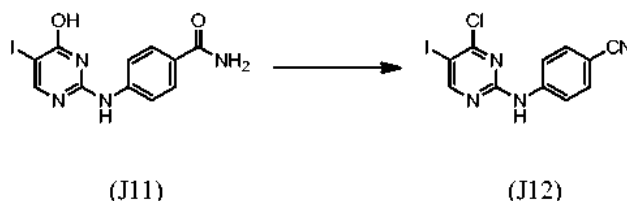
10

A 4-((4-(benciloxi)-5-yodopirimidin-2-il)amino)benzamida (J10, 2,84 g), se añadió ácido trifluoroacético (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó de 40 a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter diisopropílico y cloroformo y después se secó a presión reducida para obtener 4-((4-hidroxi-5-yodopirimidin-2-il)amino)benzamida (J11, 1,35 g) en forma de un sólido de color pardo.

15 EM m/z (M+H): 357,1
(3)

20

[Fórmula 259]

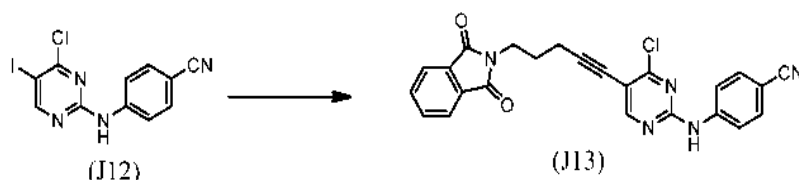


A 4-((4-hidroxi-5-yodopirimidin-2-il)amino)benzamida (J11, 1,35 g), se añadió oxiclورو de fósforo (14 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo, y después se añadió acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter diisopropílico y cloroformo, y después se secó a presión reducida para obtener 4-((4-cloro-5-yodopirimidin-2-il)amino)benzotrile (J12, 764 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 EM m/z (M+H): 357,0
(4)

35

[Fórmula 260]



A una solución de 4-((4-cloro-5-yodopirimidin-2-il)amino)benzotrile (J12, 53 mg) y N-(4-pentil)ftalimida (47 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se añadieron trietilamina (103 µl), yoduro de cobre (I) (14 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con cloroformo y después se secó a presión reducida para obtener 4-((4-cloro-5-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1-pentil-1-il)pirimidin-2-il)amino)benzotrile (J13, 44 mg) en forma de un sólido de color blanco.

40

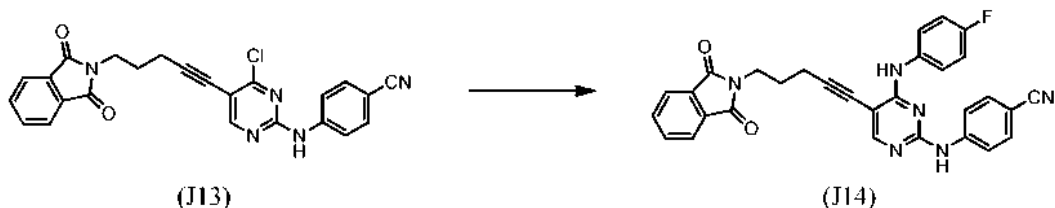
45

EM m/z (M+H): 442,2

(5)

[Fórmula 261]

5



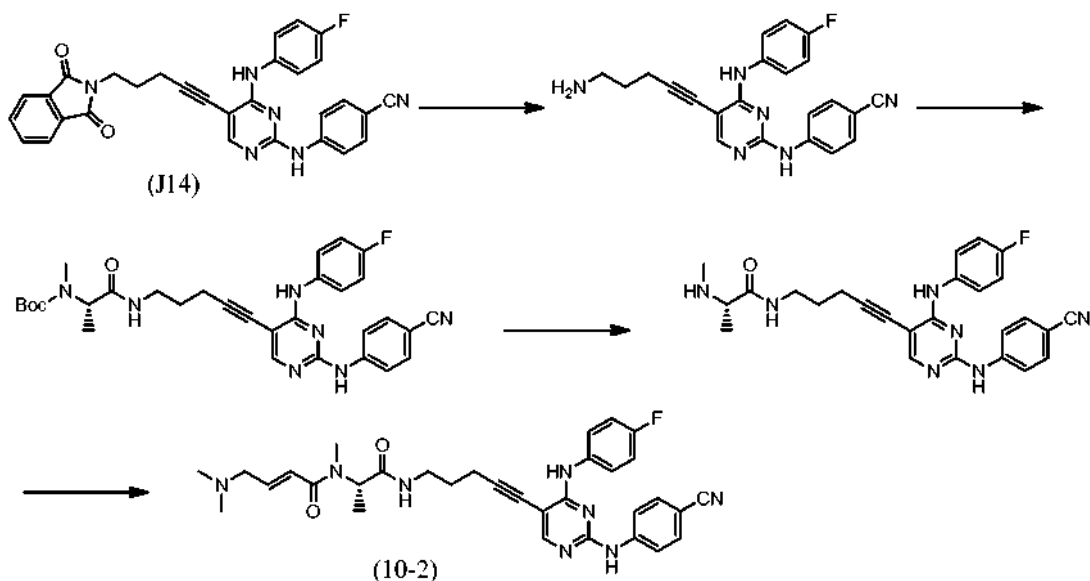
A una solución de 4-((4-cloro-5-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-1-pentin-1-il)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (J13, 41 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml), se añadieron 4-fluoroanilina (79 μ l) y trietilamina (115 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 95 °C durante 2 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de cloroformo y metanol, y después se secó a presión reducida para obtener 4-((5-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-((4-fluorofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (J14, 32 mg) en forma de un sólido de color verde pálido.

EM m/z (M+H): 517,3

(6)

20

[Fórmula 262]

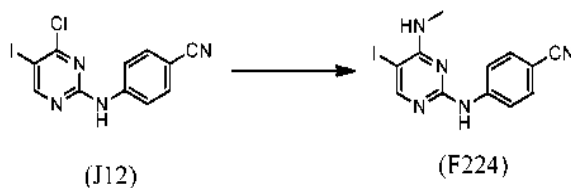


De la misma manera que la del Ejemplo 44, (7) a (10), se obtuvo (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-((4-fluorofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (10-2) a partir de 4-((5-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-((4-fluorofenil)amino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (J14).

RMN 1 H (CDCl₃) δ : 8,26 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,59 (2H, dd, J = 8,6, 4,6Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,45 (1H, s a), 7,07 (2H, t, J = 8,6Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,0, 6,1Hz), 6,67-6,57 (1H, m), 6,41 (1H, dt, J = 15,0, 1,3Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,54-3,49 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,95 (3H, s), 2,54-2,43 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,81-1,68 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 7,0Hz)

(7)

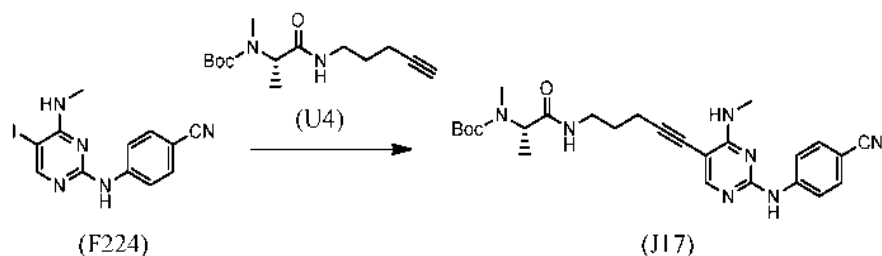
[Fórmula 263]



5 A una solución de 4-((4-cloro-5-yodopirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (J12, 25 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (37 μ l) y una solución 2,0 mol/l de metilamina en tetrahidrofurano (105 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua (5 ml). El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener 4-((5-yodo-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (F224, 27 mg).

10 (8)

[Fórmula 264]

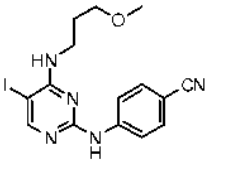
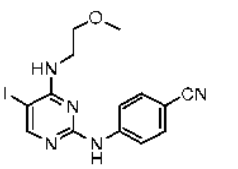
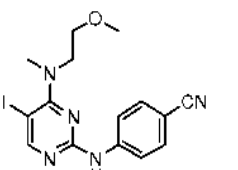


15 Usando 4-((5-yodo-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (F224) y metil(1-oxo-1-(4-pent-1-ilamino)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (U4), se obtuvo (1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pent-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (J17) de la misma manera que la del Ejemplo 38, (2).
 20 EM m/z (M+H): 492,4

(9) Usando Los intermedios (J12), se obtuvieron los Intermedios (J18) a (J23) de la misma manera que la del Ejemplo 45, (7).

[Tabla 152]

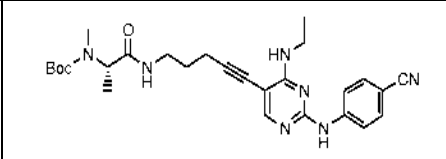
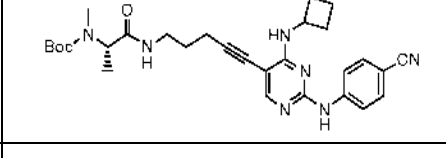
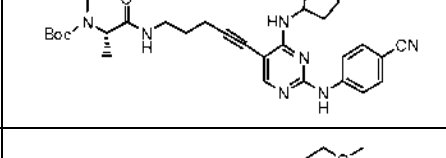
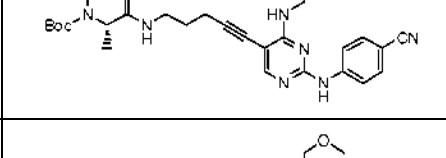
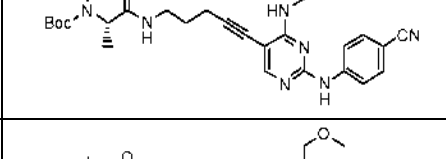
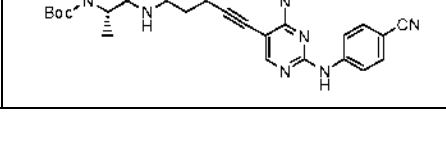
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
J18		EM m/z (M+H): 366,1
J19		EM m/z (M+H): 392,1
J20		EM m/z (M+H): 406,1

J21		EM m/z (M+H): 410,1
J22		EM m/z (M+H): 396,1
J23		EM m/z (M+H): 410,1

(10) Usando los Intermedios (J18) a (J23), se obtuvieron los Intermedios (J24) a (J29) de la misma manera que la del Ejemplo 45, (8).

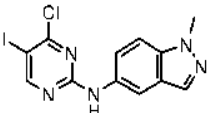
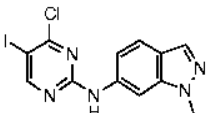
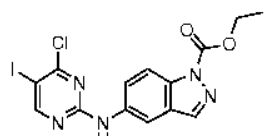
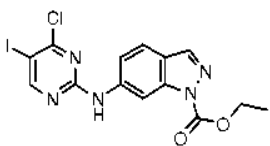
5

[Tabla 153]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
J24		EM m/z (M+H): 506,4
J25		EM m/z (M+H): 532,4
J26		EM m/z (M+H): 546,4
J27		EM m/z (M+H): 550,4
J28		EM m/z (M+H): 536,4
J29		EM m/z (M+H): 550,4

(11) Usando 4-(benciloxi)-2-cloro-5-yodopirimidina (11), se obtuvieron los Intermedios (J30) a (J33) de la misma manera que la del Ejemplo 45, (1) a (3).

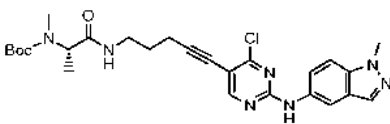
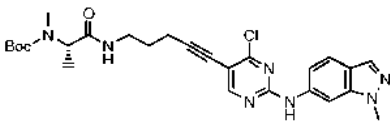
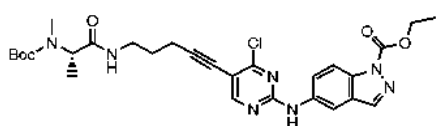
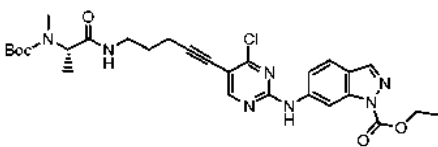
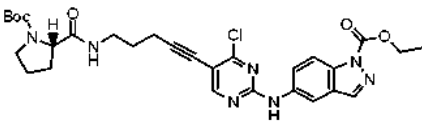
[Tabla 154]

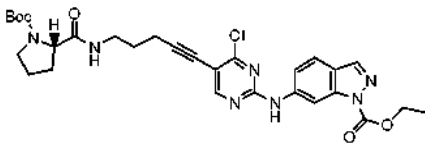
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
J30		EM m/z (M+H): 385,9
J31		EM m/z (M+H): 385,9
J32		EM m/z (M+H): 444,0
J33		EM m/z (M+H): 444,0

5

(12) Usando los Intermedios (J30) a (J33), se obtuvieron los Intermedios (J34) a (J39) de la misma manera que la del Ejemplo 45, (8).

[Tabla 155]

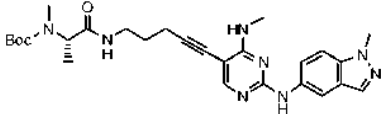
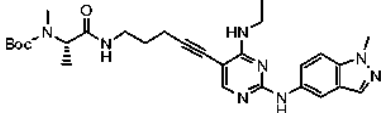
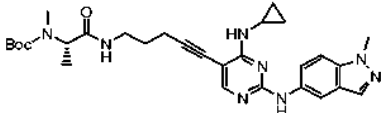
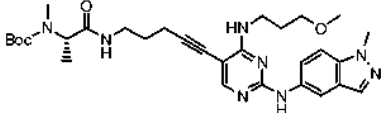
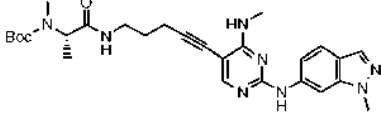
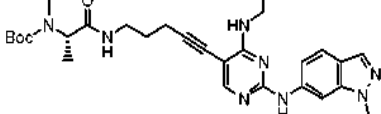
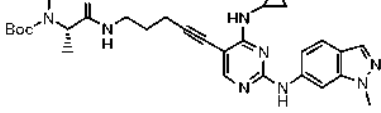
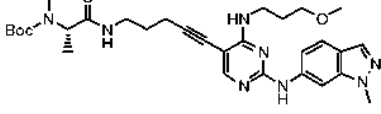
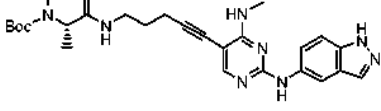
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
J34		EM m/z (M+H): 526,3
J35		EM m/z (M+H): 526,3
J36		EM m/z (M+H): 584,4
J37		EM m/z (M+H): 584,4
J38		EM m/z (M+H): 596,4

J39		EM m/z (M+H): 596,4
-----	---	---------------------

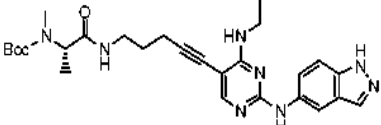
(13) Usando los Intermedios (J34) a (J39), se obtuvieron los Intermedios (J40) a (J63) de la misma manera que la del Ejemplo 45, (7).

5

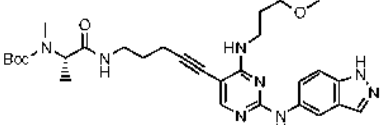
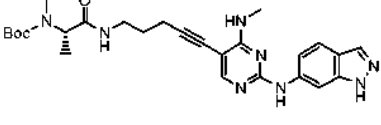
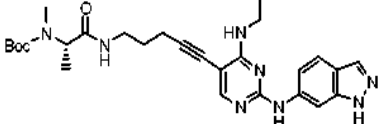
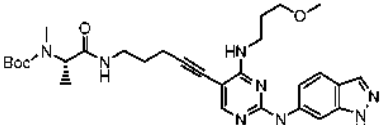
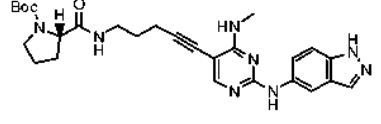
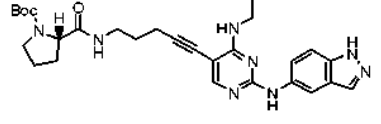
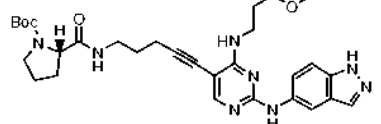
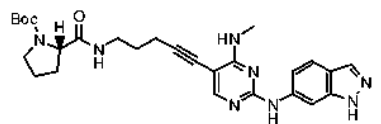
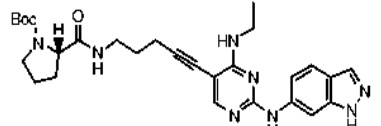
[Tabla 156]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
J40		EM m/z (M+H): 521,4
J41		EM m/z (M+H): 535,5
J42		EM m/z (M+H): 547,5
J43		EM m/z (M+H): 579,5
J44		EM m/z (M+H): 521,5
J45		EM m/z (M+H): 535,5
J46		EM m/z (M+H): 547,5
J47		EM m/z (M+H): 579,5
J48		EM m/z (M+H): 507,4

ES 2 657 955 T3

J49		EM m/z (M+H): 521,5
-----	---	---------------------

[Tabla 157]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
J50		EM m/z (M+H): 565,5
J51		EM m/z (M+H): 507,4
J52		EM m/z (M+H): 521,5
J53		EM m/z (M+H): 565,5
J54		EM m/z (M+H): 519,5
J55		EM m/z (M+H): 533,5
J56		EM m/z (M+H): 577,5
J57		EM m/z (M+H): 519,3
J58		EM m/z (M+H): 533,3

J59		EM m/z (M+H): 577,3
-----	--	---------------------

[Tabla 158]

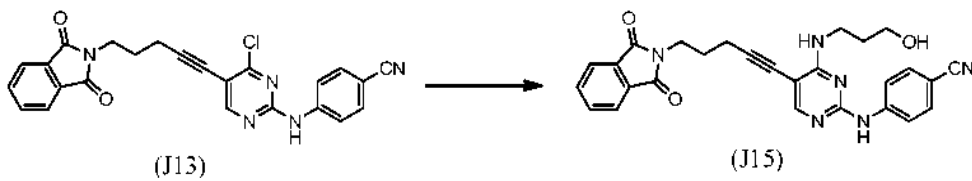
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
J60		-
J61		-
J62		-
J63		-

[Ejemplo 46]

5

(1)

[Fórmula 265]



10

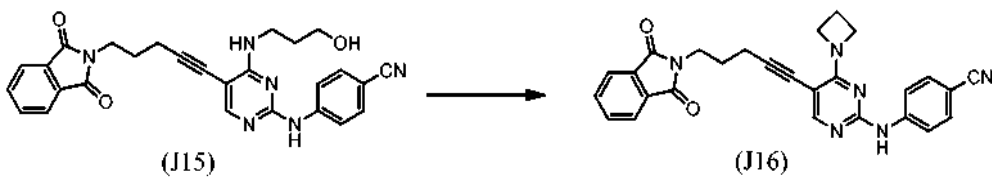
Usando 4-((4-cloro-5-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-1-pentin-1-yl)pirimidin-2-yl)amino)benzonitrilo (J13), se obtuvo 4-((5-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-1-pentin-1-yl)-4-((3-hidroxiopropil)amino)pirimidin-2-yl)amino)benzonitrilo (J15) de la misma manera que la del Ejemplo 45, (5).

15

EM m/z (M+H): 481,3

(2)

[Fórmula 266]



20

A una suspensión de 4-((5-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-1-pentin-1-yl)-4-((3-hidroxiopropil)amino)pirimidin-2-yl)amino)benzonitrilo (J15, 51 mg) en cloruro de metileno (1 ml), se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre

(188 μ l) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. El material sólido se recogió por filtración, se lavó sucesivamente con agua y acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener 4-((4-(azetidín-1-il)-5-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-pentín-1-il)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (J16, 48 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5

EM m/z (M+H): 463,3

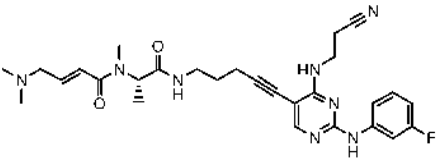
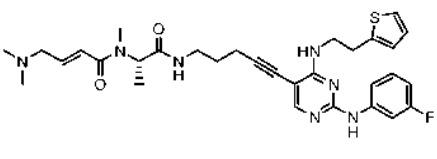
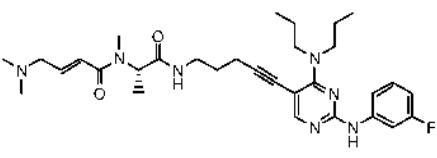
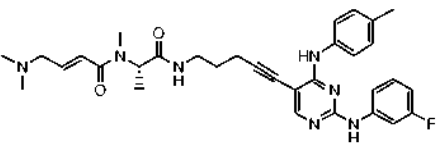
[Ejemplo 47]

10 De la misma manera que la del Ejemplo 44 y el Ejemplo 45, se obtuvieron los Compuestos (10-3) a (10-75).

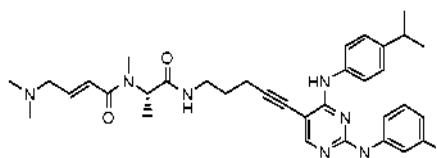
[Tabla 159]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ : 8,11 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,65 (1H, dt, J = 11,9, 2,3Hz), 7,54-7,50 (2H, m), 7,21-7,11 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,04-6,87 (4H, m), 6,65 (1H, dt, J = 8,3, 2,3Hz), 6,60-6,52 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,84 (3H, s), 3,47 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,09 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,95 (3H, s), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,81-1,73 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz)
10-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ : 7,96 (1H, s), 7,81 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,26-7,15 (2H, m), 7,12-7,05 (1H, m), 7,00-6,80 (2H, m), 6,73-6,55 (2H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,67-3,54 (2H, m), 3,51-3,35 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,46-2,39 (4H, m), 2,27 (6H, s), 2,25 (6H, s), 1,91-1,70 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,6Hz)
10-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ : 8,11 (1H, s), 7,61 (1H, dt, J = 11,7, 2,1Hz), 7,27-7,18 (2H, m), 7,13-7,04 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,70 (1H, dt, J = 8,1, 2,1 Hz), 6,65-6,54 (1H, m), 6,47-6,35 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,00-3,90 (4H, m), 3,85-3,75 (4H, m), 3,43-3,23 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,71 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ : 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,28 (1H, s), 7,25-7,15 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,6, 2,0Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73-6,57 (2H, m), 6,49-6,35 (2H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,75-3,68 (4H, m), 3,64 (2H, c, J = 5,9Hz), 3,42 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,13-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,59-2,49 (4H, m), 2,46 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,82-1,73 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ : 7,97 (1H, s), 7,87 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,24 (1H, s), 7,20 (1H, dt, J = 8,3, 6,6Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,3, 2,0Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, dt, J = 8,3, 2,0Hz), 6,62-6,51 (2H, m), 6,48-6,37 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, dd, J = 11,6, 3,6Hz), 3,52-3,32 (6H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,80-1,66 (4H, m), 1,49-1,30 (5H, m)

[Tabla 160]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-8		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,01 (1H, s), 7,65 (1H, dt, J = 11,9, 2,3Hz), 7,24 (1H, dt, J = 8,6, 6,2Hz), 7,18-7,08 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,70 (1H, dt, J = 8,6, 2,3Hz), 6,63-6,56 (1H, m), 6,48-6,37 (1H, m), 5,21 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,93-3,81 (2H, m), 3,60-3,43 (2H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,01 (3H, s), 2,82 (2H, c, J = 6,4Hz), 2,46-2,39 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,80-1,65 (2H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,75-7,66 (1H, m), 7,23-7,16 (4H, m), 7,00-6,86 (3H, m), 6,72-6,65 (1H, m), 6,58-6,48 (2H, m), 6,42 (1H, dt, J = 15,0, 1,7Hz), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,90-3,77 (2H, m), 3,49-3,35 (2H, m), 3,23 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,11-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,75-1,67 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,02 (1H, s), 7,67 (1H, dt, J = 11,7, 2,1Hz), 7,25-7,13 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J = 7,9, 2,1Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,66 (1H, dt, J = 8,1, 2,1 Hz), 6,61-6,52 (1H, m), 6,46-6,37 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,74-3,61 (4H, m), 3,45-3,25 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3 Hz), 2,99 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,83-1,62 (6H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,94 (6H, t, J = 7,0Hz)
10-11		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,12 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,64 (1H, dt, J = 11,9, 2,3Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,27 (1H, s), 7,22-7,12 (3H, m), 7,06 (1H, dd, J = 7,6, 2,3Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73-6,56 (2H, m), 6,41 (1H, dt, J = 15,2, 1,7Hz), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,46 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,14-3,04 (2H, m), 2,97 (3H, s), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,37 (3H, s), 2,26 (6H, s), 1,82-1,73 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz)

[Tabla 161]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-12		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,68 (1H, dt, J = 11,7, 2,3Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,30-7,11 (4H, m), 7,04 (1H, dd, J = 7,9, 2,3Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,66 (1H, dt, J = 8,1, 2,3Hz), 6,62-6,52 (1H, m), 6,47-6,35 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,46 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99-2,88 (4H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,82-1,73 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,29 (3H, s), 1,27 (3H, s)

10-13		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,30 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,51 (1H, m), 6,47-6,31 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,60-3,50 (2H, m), 3,45 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,56 (5H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,99 (6H, d, J = 7,0Hz)
10-14		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,79 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,54-7,48 (2H, m), 7,17-7,11 (2H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,61-6,51 (1H, m), 6,49-6,36 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,12-4,05 (2H, m), 3,63-3,37 (4H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,50-2,34 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,21-2,12 (2H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-15		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,05 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,60-7,46 (3H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,66-6,55 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,70 (2H, d, J = 7,3Hz), 3,47-3,24 (5H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,50-2,35 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,20-2,07 (1H, m), 1,84-1,69 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,93 (6H, d, J = 7,0Hz)
10-16		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,04 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,50 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,0, 6,1Hz), 6,66-6,57 (1H, m), 6,48-6,35 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,72-3,61 (4H, m), 3,46-3,22 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 6,1, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,60 (6H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,94 (6H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 162]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-17		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,09 (1H, s), 7,52-7,42 (2H, m), 7,12-6,88 (4H, m), 6,70-6,59 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,02 (2H, s), 3,97-3,88 (4H, m), 3,83-3,74 (4H, m), 3,35 (2H, dd, J = 13,2, 6,6Hz), 3,19 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,45 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,85-1,72 (2H, m)
10-18		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,60-7,50 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,04-6,88 (3H, m), 6,69-6,57 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,36-6,23 (1H, m), 4,03 (2H, s), 3,99 (2H, dd, J = 11,2, 3,3Hz), 3,54-3,28 (6H, m), 3,20 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,10-1,90 (1H, m), 1,84-1,60 (4H, m), 1,47-1,26 (2H, m)
10-19		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,08 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,56-7,41 (4H, m), 7,11 (1H, s), 6,98-6,87 (5H, m), 6,73-6,59 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,03 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,47 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,17 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,52 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,84-1,75 (2H, m)

10-20		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,39 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,10 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 9,2, 2,6Hz), 7,49-7,38 (2H, m), 7,03 (1H, s), 6,97-6,89 (3H, m), 6,73 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,68-6,58 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,03 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,52 (2H, c, J = 6,2Hz), 3,17 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,51 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,87-1,67 (2H, m)
10-21		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,58-7,52 (2H, m), 7,04-6,90 (4H, m), 6,65-6,54 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,46-6,36 (1H, m), 4,57 (2H, m), 4,03 (2H, s), 3,66 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,45 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,20 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,16-1,98 (2H, m), 1,80-1,67 (2H, m)
10-22		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,52-7,46 (2H, m), 7,05-6,86 (4H, m), 6,70-6,59 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,03 (2H, s), 3,69-3,61 (4H, m), 3,36 (2H, c, J = 6,8Hz), 3,19 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,43 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,83-1,61 (6H, m), 0,91 (6H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 163]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-23		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,14 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,71-7,63 (2H, m), 7,51-7,47 (4H, m), 7,32 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 7,9Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,66-6,54 (1H, m), 6,47-6,35 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,55-3,42 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,96 (3H, s), 2,49 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,40 (3H, s), 2,26 (6H, s), 1,85-1,71 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-24		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,47 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,63-6,54 (1H, m), 6,51-6,37 (2H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,35 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,13-1,97 (1H, m), 1,80-1,67 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,99 (6H, d, J = 6,6Hz)
10-25		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,62 (1H, s), 7,56 (2H, d, J = 9,2Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,65-6,54 (1H, m), 6,48-6,36 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,01 (3H, s), 2,92-2,81 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,69 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,91-0,85 (2H, m), 0,79-0,70 (2H, m)

10-26		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,60-7,52 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,04-6,88 (3H, m), 6,59 (1H, s a), 6,46-6,34 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,99 (3H, s), 3,60 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,51 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,42 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,35 (3H, s), 3,12-3,08 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,98-1,88 (2H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz)
10-27		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,94 (1H, s), 7,60-7,53 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,04-6,88 (3H, m), 6,69 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,34-6,24 (1H, m), 4,04 (2H, s), 3,59 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,51 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,42 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,35 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,12-3,04 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,98-1,88 (2H, m), 1,82-1,73 (2H, m)

[Tabla 164]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-28		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,07 (1H, s), 7,51-7,46 (2H, m), 7,08-6,88 (4H, m), 6,55 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,98-3,90 (4H, m), 3,44-3,24 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,52-2,40 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,82-1,70 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz)
10-29		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,47 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,81-6,70 (1H, m), 6,64-6,52 (1H, m), 6,43 (1H, dt, J = 15,2, 1,7Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,59 (2H, dt, J = 47,3, 5,6Hz), 3,72 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,46 (2H, c, J = 6,6Hz), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,7Hz), 3,00 (3H, s), 2,50-2,38 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,22-2,02 (2H, m), 1,78-1,69 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-30		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,37 (1H, s), 8,21 (1H, dt, J = 11,2, 4,1Hz), 7,94 (1H, s), 7,34 (1H, s a), 6,98-6,86 (2H, m), 6,53 (2H, s a), 6,42 (1H, dt, J = 15,2, 1,7Hz), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,60 (2H, c, J = 6,2Hz), 3,54-3,39 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 4,6Hz), 2,99 (3H, s), 2,53-2,39 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,97-1,89 (2H, m), 1,83-1,71 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-31		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,37 (1H, s), 8,24-8,18 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,99-6,86 (2H, m), 6,65 (1H, s a), 6,47 (2H, d, J = 15,2Hz), 4,04 (2H, s), 3,62-3,40 (6H, m), 3,35 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,11-3,08 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,96-1,88 (2H, m), 1,82-1,74 (2H, m)

10-32		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,29-8,15 (4H, m), 7,58 (1H, dt, J = 11,0, 2,1 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,29-7,22 (2H, m), 6,97-6,79 (3H, m), 6,57 (1H, t, J = 6,3Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,90 (1H, t, J = 7,6Hz), 3,60-3,43 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 6,3, 2,1Hz), 2,99 (3H, s), 2,46 (2H, dt, J = 6,4, 2,4Hz), 2,27 (6H, s), 2,06-1,62 (4H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,6 Hz)
-------	--	--

[Tabla 165]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-33		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,26 (1H, s), 8,21 (1H, t, J = 7,5Hz), 8,04 (1H, s), 7,18 (2H, s a), 6,99-6,88 (2H, m), 6,58 (1H, s a), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,19 (1H, d, J = 7,3Hz), 4,26-4,12 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 5,6Hz), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,43-2,41 (2H, m), 2,28 (6H, s), 1,72 (2H, s a), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz)
10-34		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,34 (1H, s), 8,25-8,19 (1H, m), 7,96 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,99-6,87 (2H, m), 6,66 (1H, s a), 6,54 (1H, s a), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,66 (1H, t, J = 5,6Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,6Hz), 3,68 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,46 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,27 (6H, s), 2,17-1,99 (2H, m), 1,75-1,68 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-35		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,27 (1H, s), 8,20 (1H, dt, J = 8,8, 3,5Hz), 8,02 (1H, s), 7,32 (1H, s a), 7,22 (1H, s a), 6,98-6,88 (2H, m), 6,57 (1H, s a), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,90 (1H, t, J = 7,6Hz), 4,24-4,16 (2H, m), 3,50 (2H, d, J = 6,0Hz), 3,11 (2H, d, J = 6,0Hz), 2,99 (3H, s), 2,41 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,28 (6H, s), 2,02-1,96 (1H, m), 1,73-1,69 (3H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3Hz)
10-36		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,26 (1H, s), 8,19 (1H, dt, J = 8,8, 3,5Hz), 8,03 (1H, s), 7,30 (1H, s a), 7,06 (1H, s a), 6,99-6,88 (2H, m), 6,63 (1H, s a), 6,47 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,25-4,14 (2H, m), 4,03 (2H, s), 3,50 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,20 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,28 (6H, s), 1,78-1,70 (2H, m)
10-37		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,23 (1H, dt, J = 8,8, 3,5Hz), 8,13 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 6,6Hz), 7,42 (1H, s), 6,95-6,87 (3H, m), 6,77 (1H, dd, J = 8,8, 3,5Hz), 6,59 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,89 (1H, t, J = 7,6Hz), 3,84 (3H, s), 3,49 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,95 (3H, s), 2,47 (2H, s), 2,27 (6H, s), 2,00-1,61 (4H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 166]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-38		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,04 (1H, s), 7,54-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,04-6,87 (3H, m), 6,57 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,88-3,82 (4H, m), 3,40-3,26 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,82-1,58 (8H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,8Hz)
10-39		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,40 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,19 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,6, 2,6Hz), 7,47-7,40 (2H, m), 7,23 (1H, s), 6,98-6,88 (3H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,60 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,89 (1H, t, J = 7,6Hz), 3,96 (3H, s), 3,57-3,45 (2H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,95 (3H, s), 2,48-2,43 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,04-1,86 (1H, m), 1,78-1,60 (3H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,6 Hz)
10-40		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,41 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,15 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 8,6, 2,6Hz), 7,47-7,40 (2H, m), 6,98-6,88 (4H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,58 (1H, s a), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,96 (3H, s), 3,50 (2H, c, J = 6,2Hz), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,95 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,76 (2H, c, J = 6,2Hz), 1,32 (3H, d, J = 7,3Hz)
10-41		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,12 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,58 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,23 (1H, s a), 6,94 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,54 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,15 (1H, c, J = 6,6Hz), 4,99-4,82 (1H, m), 4,12 (2H, t, J = 13,2Hz), 3,90 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,11-3,07 (4H, m), 2,99 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,27 (6H, s), 2,03-1,92 (4H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,5Hz)
10-42		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,11 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,58 (2H, d, J = 9,0Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,55 (1H, s a), 6,42 (2H, d, J = 15,0Hz), 5,16 (1H, c, J = 6,6Hz), 4,21 (2H, t, J = 13,2Hz), 4,10 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,11-3,07 (4H, m), 2,99 (3H, s), 2,52-2,39 (2H, m), 2,26 (6H, s), 1,81-1,71 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,2Hz)

[Tabla 167]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-43		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,16 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,58 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,23 (1H, s a), 6,94 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,55 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,16 (1H, c, J = 6,6Hz), 4,04 (4H, t, J = 6,0Hz), 3,11-3,07 (4H, m), 2,99 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,27 (6H, s), 2,15-2,02 (4H, m), 1,82-1,64 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,5Hz)

10-44		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,16 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,58 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,23 (1H, s a), 6,94 (1H, dt, J = 15,0, 6,0Hz), 6,52 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,0Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,2Hz), 4,00 (2H, t, J = 11,4Hz), 3,91 (2H, t, J = 5,4Hz), 3,11-3,07 (4H, m), 2,98 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,27 (6H, s), 2,17-2,04 (2H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,83-1,68 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz)
10-45		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,54-7,48 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67-6,37 (3H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,53-3,40 (2H, m), 3,16-3,06 (5H, m), 3,01 (3H, s), 2,49-2,39 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,83-1,67 (2H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,9Hz)
10-46		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,65-7,55 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68-6,55 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,38-6,29 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,64-3,52 (2H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 3,15-3,05 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,4Hz), 2,27 (6H, s), 1,83-1,67 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 168]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-47		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,52-7,45 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,64-6,52 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,36-6,23 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,68-4,51 (1H, m), 3,52-3,40 (2H, m), 3,14-3,07 (2H, m), 3,01 (3H, s), 2,51-2,35 (4H, m), 2,27 (6H, s), 2,21-2,06 (2H, m), 1,88-1,69 (4H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,3Hz)
10-48		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,44-7,35 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,62-6,50 (1H, m), 6,47-6,38 (1H, m), 5,96-5,82 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,48-4,33 (1H, m), 3,50-3,34 (2H, m), 3,13-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,27 (6H, s), 2,17-2,03 (2H, m), 1,86-1,55 (8H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz)
10-49		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,83-7,72 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,72-6,52 (2H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,68-3,57 (2H, m), 3,56-3,47 (2H, m), 3,47-3,38 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,15-3,05 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,02-1,90 (2H, m), 1,84-1,68 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz)

10-50		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,45-7,37 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67-6,53 (1H, m), 6,45-6,34 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,67 (2H, m), 3,67-3,58 (2H, m), 3,48-3,34 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,14-3,06 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,52-2,37 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,84-1,67 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz)
10-51		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,07 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,46-7,36 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,66-6,52 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,64 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,45-3,20 (8H, m), 3,15-3,05 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 7,1Hz), 2,27 (6H, s), 1,84-1,66 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,9Hz)

[Tabla 169]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-52		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,14 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,13 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,62-6,54 (1H, m), 6,48-6,37 (1H, m), 6,28-6,19 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,06 (3H, s), 3,53-3,37 (2H, m), 3,15-3,05 (5H, m), 3,00 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,67 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-53		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,12 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,97 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,03 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,51 (1H, m), 6,47-6,36 (1H, m), 6,12-6,03 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,06 (3H, s), 3,64-3,50 (2H, m), 3,50-3,37 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,68 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,3Hz)
10-54		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,34 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,98 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,16 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,51 (1H, m), 6,48-6,37 (1H, m), 6,20-6,14 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,06 (3H, s), 3,48-3,37 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,94-2,83 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,79-1,67 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,94-0,83 (2H, m), 0,81-0,71 (2H, m)
10-55		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,13 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,97 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 7,32 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,08 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,62-6,53 (1H, m), 6,47-6,31 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,06 (3H, s), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,48-3,38 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 2,02-1,91 (2H, m), 1,82-1,69 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)

[Tabla 170]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-56		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,40 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,20 (1H, s), 7,01-6,88 (2H, m), 6,61-6,52 (1H, m), 6,48-6,33 (2H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,04 (3H, s), 3,53-3,40 (2H, m), 3,18 (3H, d, J = 4,6Hz), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,81-1,71 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-57		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,36 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,28-7,22 (1H, m), 7,01-6,86 (2H, m), 6,61-6,50 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,33-6,23 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,04 (3H, s), 3,74-3,61 (2H, m), 3,54-3,39 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,67 (2H, m), 1,43-1,31 (6H, m)
10-58		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,36 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,31-7,24 (1H, m), 7,03-6,89 (2H, m), 6,59-6,48 (1H, m), 6,47-6,38 (1H, m), 6,29-6,22 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 6,8Hz), 4,02 (3H, s), 3,49-3,38 (2H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,04-2,93 (4H, m), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,69 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,8Hz), 0,95-0,83 (2H, m), 0,83-0,74 (2H, m)
10-59		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,31 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,29 (1H, s), 7,00-6,87 (2H, m), 6,62-6,51 (1H, m), 6,48-6,36 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,05 (3H, s), 3,78-3,68 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,49-3,38 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 2,06-1,94 (2H, m), 1,83-1,70 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)
10-60		EM m/z (M+H): 518,5
10-61		EM m/z (M+H): 532,5

[Tabla 171]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-62		EM m/z (M+H): 576,5

10-63		EM m/z (M+H): 518,5
10-64		EM m/z (M+H): 532,5
10-65		EM m/z (M+H): 576,5
10-66		EM m/z (M+H): 530,5
10-67		EM m/z (M+H): 544,5
10-68		EM m/z (M+H): 588,5
10-69		EM m/z (M+H): 530,5
10-70		EM m/z (M+H): 544,5

[Tabla 172]

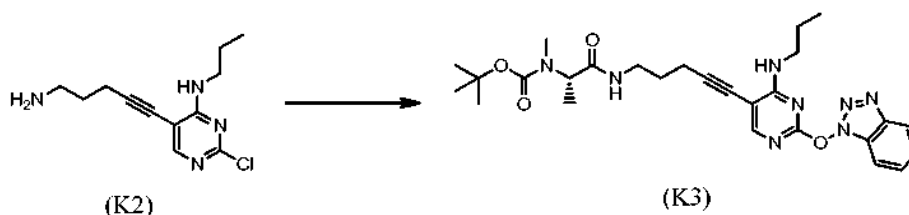
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
10-71		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,39 (1H, s), 7,97-7,86 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,56 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,78-3,63 (2H, m), 3,63-3,50 (2H, m), 3,50-3,22 (7H, m), 3,18-3,09 (2H, m), 2,58-2,42 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,20-1,64 (8H, m)

mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y después se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l. El material insoluble se retiró por filtración y después se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 95 a 93 % de acetato de etilo en metanol) para obtener 5-(5-amino-1-pentin-1-il)-2-cloro-N-propilpirimidin-4-amina

EM m/z (M+H): 253,1

(3)

[Fórmula 269]

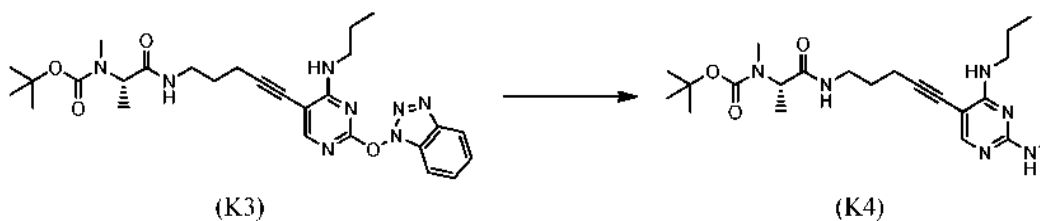


A una solución de 5-(5-amino-1-pentin-1-il)-2-cloro-N-propilpirimidin-4-amina (K2, 510 mg), N-Boc-N-metil-L-alanina (493 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,16 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (930 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (690 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 70 a 40 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (1-((5-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (K3, 380 mg).

EM m/z (M+H): 537,3

(4)

[Fórmula 270]

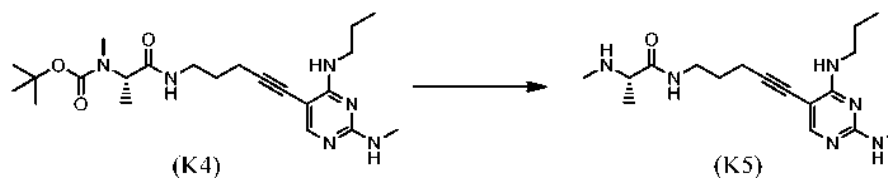


A (1-((5-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (K3, 50 mg), se añadió una solución 2,0 mol/l de metilamina en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas usando un sistema de reacción de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 40 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener metil(1-((5-(2-(metilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo oleoso (K4, 35 mg).

EM m/z (M+H): 433,3

(5)

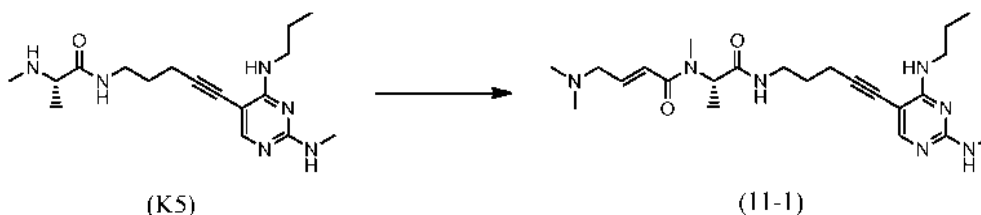
[Fórmula 271]



A una solución de metil(1-((5-(2-(metilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (K4, 35 mg) en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos.

5 El disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (S)-2-(metilamino)-N-(5-(2-(metilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)propanamida (K5).
(6)

10 [Fórmula 272]



15 A una solución de clorhidrato del ácido 4-dimetilaminocrotónico (67 mg) y N-metilmorfolina (90 µl) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se añadió cloroformiato de isobutilo (43 µl) en refrigeración con hielo, se añadió adicionalmente una solución de diclorhidrato de (S)-2-(metilamino)-N-(5-(2-(metilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)propanamida (K5) obtenida anteriormente en N,N-dimetilformamida (2 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 99 a 96 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-(metilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida oleosa (11-1,9 mg).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,86 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 6,1Hz), 6,50 (1H, s a), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,90 (1H, s a), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 5,04 (1H, s a), 3,47-3,37 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 6,1Hz), 2,98-2,94 (6H, m), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,59 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,3Hz)

25 **[Ejemplo 49]**

(1) Usando (1-((5-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (K3), se obtuvieron los Intermedios (K6) a (K13), (K22) y (K23) de la misma manera que la del Ejemplo 48, (4).

[Tabla 173]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
K6		EM m/z (M+H): 475,4
K7		-
K8		-

K9		-
K10		-
K11		-
K12		-
K13		-
K22		EM m/z (M+H): 579,4
K23		EM m/z (M+H): 563,4

(2) De la misma manera que la del Ejemplo 48, (5), se obtuvieron los Intermedios (K14) a (K21), (K24) y (K25).

[Tabla 174]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
K14		-
K15		-

K16		-
K17		-
K18		-
K19		-
K20		-
K21		-
K24		-
K25		-

(3) De la misma manera que la del Ejemplo 48, (6), se obtuvieron los Compuestos (11-2) a (11-11).

[Tabla 175]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
11-2		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,80 (1H, s), 6,89 (1H, dt, J = 15,2, 5,6Hz), 6,52 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,92 (1H, s a), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,09 (1H, s a), 3,47-3,37 (4H, m), 3,00 (2H, d, J = 5,6Hz), 2,98 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,77-1,59 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,3Hz)
11-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,85 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,52 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,89 (1H, s a), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,02 (1H, s a), 3,48-3,36 (6H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,59 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,3Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,3Hz)
11-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,84 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,51 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,91 (1H, s a), 5,18 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,46-3,37 (4H, m), 3,20 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,91-1,59 (5H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,96 (9H, t, J = 6,6Hz)
11-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,91 (1H, s), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,53 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,88 (1H, s a), 5,21-5,12 (2H, m), 3,45-3,37 (4H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,78-2,70 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,78-1,59 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,6Hz), 0,76 (2H, dt, J = 7,0, 4,0Hz), 0,52 (2H, dt, J = 7,0, 4,0 Hz)
11-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,82 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,55 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,93 (1H, s a), 5,37 (1H, s a), 5,18 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,46-3,37 (4H, m), 3,24 (2H, d, J = 6,6Hz), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,76-1,59 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,8Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,6Hz), 0,94 (9H, s)

[Tabla 176]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
11-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,02 (1H, s), 6,99-6,88 (2H, m), 6,82 (1H, s), 6,54 (1H, s a), 6,41 (1H, dd, J = 15,2, 5,3Hz), 6,33 (1H, s a), 5,22-5,13 (1H, m), 3,52-3,43 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 6,6Hz), 2,99 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,77-1,65 (7H, m), 1,35 (9H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)
11-8		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,48 (1H, s), 8,14-8,08 (1H, m), 7,99 (1H, s), 7,81 (1H, s a), 6,97-6,82 (2H, m), 6,71 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,80 (4H, s a), 3,43-3,26 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,48-2,37 (2H, m), 2,30 (6H, s), 1,93 (4H, s a), 1,79-1,70 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz)

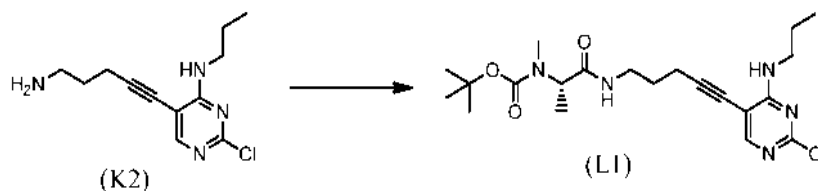
11-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,39 (1H, s), 8,11-8,00 (2H, m), 7,91-7,78 (1H, m), 6,97-6,82 (2H, m), 6,74 (1H, s), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,28-5,11 (1H, m), 4,06-3,87 (4H, m), 3,87-3,70 (4H, m), 3,47-3,20 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,54-2,36 (2H, m), 2,26 (6H, s), 1,83-1,69 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz)
11-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,39 (1H, s), 7,99-7,94 (1H, m), 7,87 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,1, 6,0Hz), 6,77-6,68 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,1Hz), 6,28 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,21 (1H, c, J = 6,5Hz), 3,59-3,41 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 6,0Hz), 3,01 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,79-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,5Hz), 0,98 (3H, t, J = 6,9Hz)
11-11		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,09-7,89 (2H, m), 7,60-7,35 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,03-6,88 (1H, m), 6,84 (1H, s a), 6,62 (1H, s a), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,27 (1H, s a), 5,22-5,19 (1H, m), 3,62-3,37 (4H, m), 3,18-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, s a), 2,27 (6H, s), 2,14-1,62 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,00 (3H, t, J = 6,9Hz)

[Ejemplo 50]

(1)

5

[Fórmula 273]



10 A una solución de 5-(5-amino-1-pentil-1-il)-2-cloro-N-propilpirimidin-4-amina (K2, 505 mg) y N-Boc-N-metil-L-alanina (270 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (635 mg) y N,N-diisopropiletilamina (378 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadieron carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

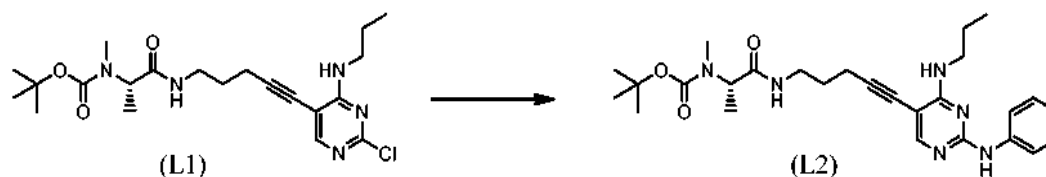
15 cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, 50 % de hexano/50 % de acetato de etilo) para obtener 1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (L1, 660 mg).

EM m/z (M+H): 438,3

20

(2)

[Fórmula 274]

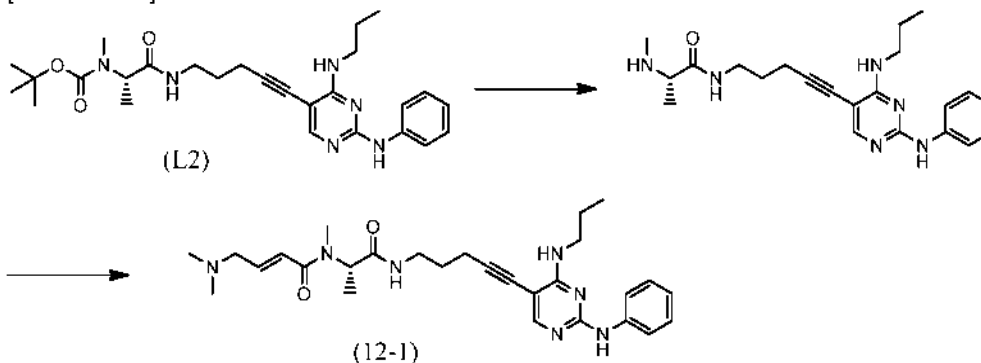


25 A una solución de 1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (L1, 57 mg) y ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (150 mg) en N-

metilpirrolidona (1 ml), se añadió anilina (60 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 50 a 25 % de hexano en acetato de etilo) para obtener metil(1-oxo-1-((5-(2-(fenilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo oleoso (L2, 52 mg).

(3)

[Fórmula 275]

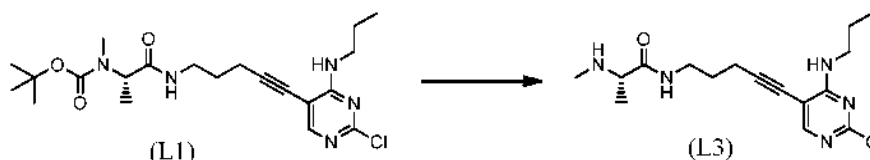


Usando metil(1-oxo-1-((5-(2-(fenilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (L2), se obtuvo (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-oxo-1-((5-(2-(fenilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)propan-2-il)-2-butenamida (12-1) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (6) y (7).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 7,3Hz), 7,34-7,27 (2H, m), 7,01-6,80 (2H, m), 6,63 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,18 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,19 (1H, c, J = 6,6Hz), 3,53-3,40 (4H, m), 3,11-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,72 (1H, s a), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,79-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)

(4)

[Fórmula 276]

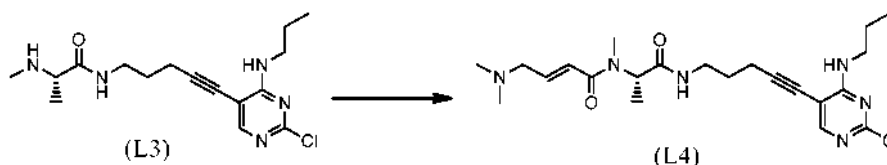


A una solución de (1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (L1, 910 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en dioxano (7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de (S)-N-(5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-2-(metilamino)propanamida (L3).

EM m/z (M+H): 338,2

(5)

[Fórmula 277]



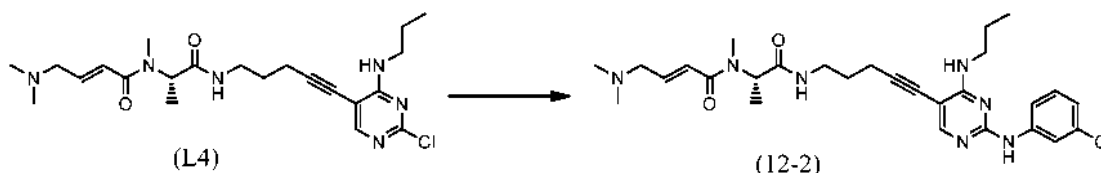
A una solución de clorhidrato del ácido 4-dimetilaminocrotónico (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron N-metil-morfolina (2,3 ml) y cloroformiato de isobutilo (0,8 ml) en refrigeración con hielo, se añadió adicionalmente una solución de clorhidrato de (S)-N-(5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-2-

(metilamino)propanamida (L3) obtenida anteriormente en N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 90 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (S,E)-N-(1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (L4, 610 mg).

EM m/z (M+H): 449,4

(6)

[Fórmula 278]



A una solución de (S,E)-N-(1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (L4, 20 mg) y 3-cloroanilina (28 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (52 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió dietilamina hasta que la mezcla se volvió básica. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice para obtener (S,E)-N-(1-((5-(2-(4-clorofenil)amino)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (12-2, 4 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,24-7,21 (1H, m), 7,02-6,97 (3H, m), 6,52-6,44 (2H, m), 6,28 (1H, s a), 5,21-5,18 (1H, m), 3,50-3,47 (4H, m), 3,13 (3H, d, J = 7,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,46-2,42 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,74-1,66 (4H, m), 1,39-1,35 (3H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Ejemplo 51]

(1) Usando (1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (L1), se obtuvieron los Compuestos (12-3) a (12-12) de la misma manera que la del Ejemplo 50.

[Tabla 177]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
12-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s a), 7,59-7,54 (2H, m), 7,12 (1H, s a), 7,06-6,95 (2H, m), 6,58-6,40 (2H, m), 6,17 (1H, s a), 5,92 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,20-5,17 (1H, m), 3,55-3,33 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,77-1,63 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,6 Hz)
12-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,84 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,51 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,91 (1H, s a), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,93 (1H, s a), 3,82-3,72 (1H, m), 3,44-3,38 (4H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,76-1,59 (8H, m), 1,46-1,14 (9H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,3Hz)
12-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,53 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,32 (1H, s a), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,58 (1H, s a), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,31 (1H, s a), 5,19 (1H, c, J = 6,6Hz), 3,53-3,44 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,87-1,64 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz)

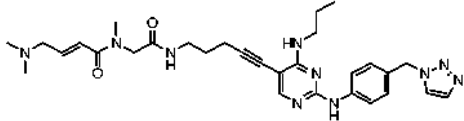
30

[Tabla 178]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
12-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 7,3Hz), 7,16-7,13 (3H, m), 7,02-6,76 (1H, m), 6,57 (1H, s a), 6,42 (1H, dd, J = 15,2, 1,3Hz), 6,23 (1H, s a), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,48-3,43 (4H, m), 3,14-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,79-1,64 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
12-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,94 (1H, s), 7,54 (2H, d, J = 7,9Hz), 7,23-7,18 (3H, m), 6,95-6,92 (2H, m), 6,50-6,43 (1H, m), 6,11 (1H, s), 5,19-5,17 (1H, m), 3,49-3,45 (4H, m), 3,13-3,10 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,88-2,86 (1H, m), 2,46-2,44 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,86-1,66 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,25 (6H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)
12-8		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,94 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,46-7,42 (2H, m), 7,15-6,94 (4H, m), 6,51-6,43 (2H, m), 6,14 (1H, s a), 5,19 (1H, s a), 3,49-3,46 (4H, m), 3,13-3,10 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,45-2,42 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,17 (3H, s), 1,67-1,63 (4H, m), 1,38-1,35 (3H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
12-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,25-7,22 (1H, s a), 7,11 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,95-6,91 (2H, m), 6,51 (1H, s a), 6,43 (1H, d, J = 15,9Hz), 6,14 (1H, s a), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,50-3,44 (4H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,31 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,77-1,67 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz)
12-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,55-8,52 (1H, m), 7,98 (1H, s), 7,11-7,06 (3H, m), 6,94-6,91 (2H, m), 6,49-6,44 (2H, m), 6,22 (1H, s a), 5,19-5,17 (1H, m), 3,59-3,37 (4H, m), 3,15-3,12 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,46-2,42 (2H, m), 2,29 (6H, s), 1,72-1,63 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Tabla 179]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
12-11		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 2,6Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,30-7,22 (3H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,30 (1H, s a), 6,11 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,29 (2H, s), 4,04 (2H, s), 3,50-3,40 (4H, m), 3,20 (2H, s), 3,09 (3H, t, J = 5,6Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,81-1,63 (4H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)

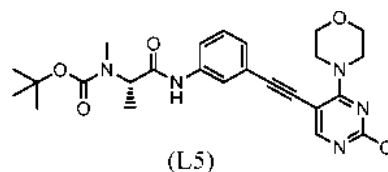
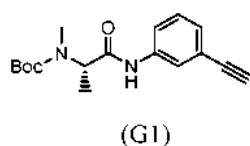
12-12		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,66 (3H, t, J = 8,3Hz), 7,45 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,00-6,91 (2H, m), 6,59 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,10 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,51 (2H, s), 4,03 (2H, s), 3,50-3,41 (4H, m), 3,20 (3H, s), 3,09 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,68 (4H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
-------	---	--

[Ejemplo 52]

(1)

5

[Fórmula 279]



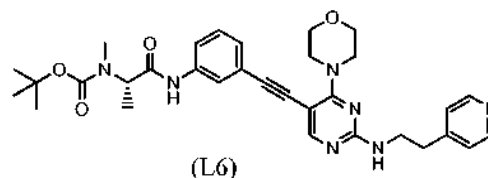
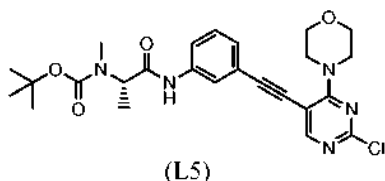
10 A una solución de 4-(2-cloro-5-yodopirimidin-4-il)morfolina (H11,300 mg), (1-((3-etnilfenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (G1,558 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (32 mg) y yoduro de cobre (I) (9 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió trietilamina (640 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido

15

20

(2)

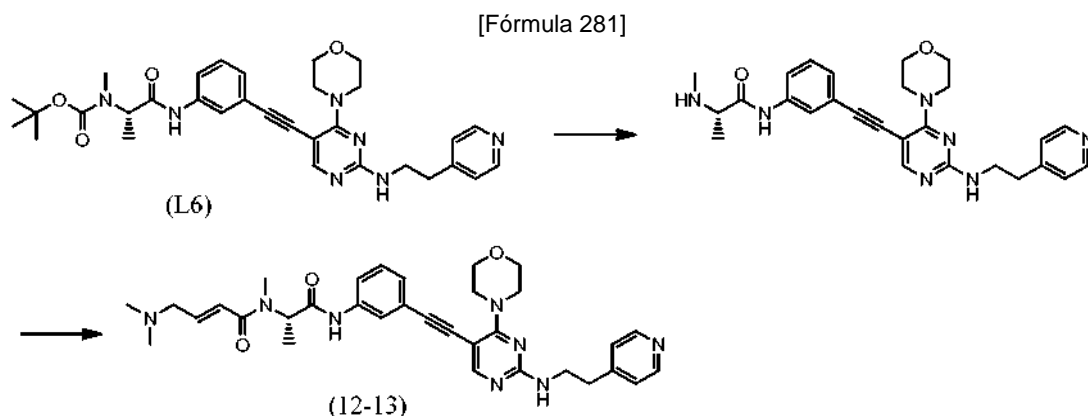
[Fórmula 280]



25 A (1-((3-((2-cloro-4-morfolinopirimidin-5-il)etnil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (L5, 437 mg), 4-(2-aminoetil)piridina (214 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (80 mg), 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno (101 mg) y carbonato de cesio (856 mg), se añadió 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, 95 % de acetato de etilo/5 % de metanol) para obtener metil(1-((3-((4-morfolino-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-il)etnil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (L6, 104 mg).

30

(3)

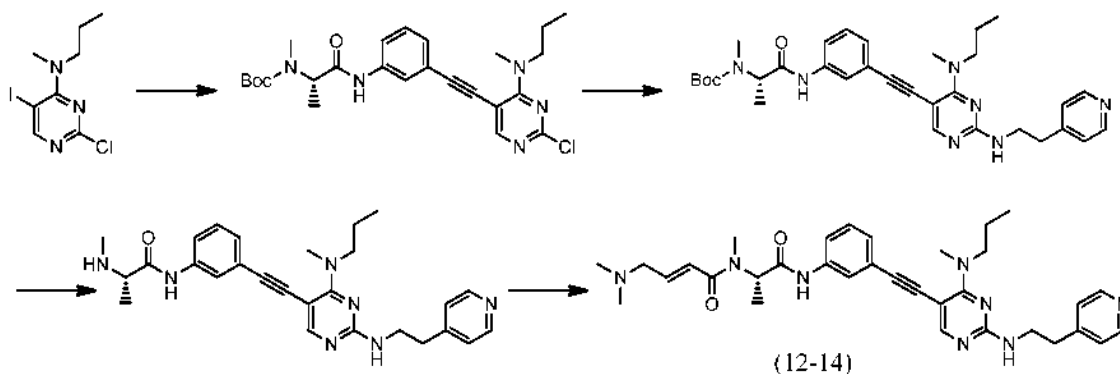


Usando metil(1-((3-((4-morfolino-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-il)etil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (L6), se obtuvo (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((3-((4-morfolino-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-il)etil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida (12-13) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (6) y (7).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,40 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,00 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,30-7,24 (3H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,3Hz), 6,87-6,70 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,16 (1H, c, J = 6,6Hz), 3,94 (4H, t, J = 4,3Hz), 3,76 (4H, t, J = 4,3Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,9Hz), 3,15 (5H, m), 2,93 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,46 (3H, d, J = 6,6Hz)

(4)

[Fórmula 282]



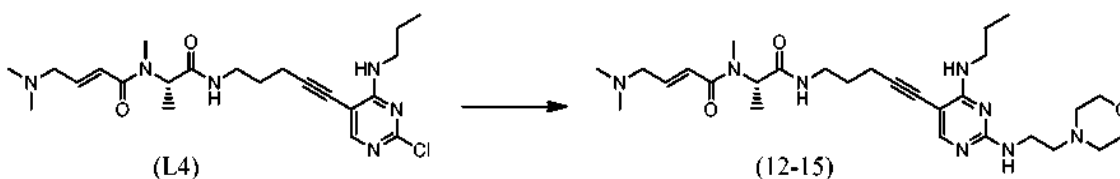
Usando 2-cloro-5-yodo-4-(N-metil-N-propilamino)pirimidina (H12), se obtuvo (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((3-((4-(metil(propil)amino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-il)etil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida (12-14) de la misma manera que la del Ejemplo 52, (1) a (3).

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,40 (2H, d, J = 5,9Hz), 7,93 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,32-7,25 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,9Hz), 6,87-6,72 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,16 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,81 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,63 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,30 (3H, s), 3,19-3,15 (5H, m), 2,95 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,28 (6H, s), 1,79-1,67 (2H, m), 1,47 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Ejemplo 53]

(1)

[Fórmula 283]



A (S,E)-N-(1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (L4, 30 mg), 4-(2-aminoetil)morfolina (18 μl), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6,1 mg), 4,5'-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno (7,7 mg) y carbonato de cesio (65 mg), se añadió 1,4-dioxano (2 ml) a

temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y después la mezcla se agitó a 150 °C durante 30 minutos usando un sistema de reacción de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el material insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, 95 % de acetato de etilo/5 % de metanol) para obtener (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-(2-morfolinoetil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida oleosa (12-15, 2,9 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,92 (1H, s), 6,98 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,43 (2H, d, J = 15,2Hz), 6,15 (1H, s a), 5,75 (1H, s a), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,70 (4H, t, J = 4,6Hz), 3,47-3,36 (4H, m), 3,14 (6H, s), 3,00-2,95 (5H, m), 2,73 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,52-2,43 (8H, m), 1,76-1,60 (4H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz)

(2) De la misma manera que la del Ejemplo 53, (1), se obtuvieron los Compuestos (12-16) a (12-19).

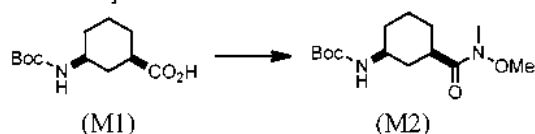
[Tabla 180]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
12-16		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 7,71 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,72 (1H, dt, J = 15,0, 8,6Hz), 3,92 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,75-3,37 (10H, m), 3,25-2,93 (10H, m), 2,80 (1H, t, J = 7,9Hz), 2,50 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,38-2,32 (1H, m), 1,90-1,64 (5H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz)
12-17		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,91 (1H, s), 6,98 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,51 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,74 (1H, s a), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,64 (3H, t, J = 6,6Hz), 3,47-3,35 (6H, m), 3,14 (6H, s), 3,07-2,92 (5H, m), 2,66 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,42 (2H, t, J = 6,6Hz), 1,50-1,26 (12H, m), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz)
12-18		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,92 (1H, s), 6,99 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,51-6,41 (2H, m), 5,75 (1H, s a), 5,18 (2H, c, J = 7,3Hz), 3,47-3,36 (6H, m), 3,14 (6H, s), 2,98 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 5,9Hz), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,36 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,24 (6H, s), 1,76-1,64 (6H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz)
12-19		RMN ¹ H (CDCl ₃): 8,32 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,00-6,80 (3H, m), 6,57-6,47 (1H, m), 6,42 (1H, dd, J = 15,2, 1,7Hz), 6,28-6,19 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,41 (2H, c, J = 7,3Hz), 3,65-3,55 (2H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 3,15-2,95 (5H, m), 2,49-2,41 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,85-1,65 (4H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)

15 [Ejemplo 54]

(1)

[Fórmula 284]



20

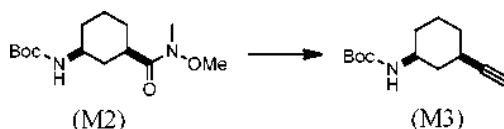
A una solución de ácido (1R*,3S*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (M1, 3,00 g) en forma de un racemato sintetizado de acuerdo con el método descrito en Chemistry A European Journal, 2005, 11, pp. 6543-6551 en cloruro de metileno (30 ml), se añadió carbonildiimidazol (2,60 g) en refrigeración con hielo y la

mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,72 ml) y clorhidrato de metoxiamina (1,56 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l y cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener ((1S*,3R*)-3-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo oleoso (M2, 3,60 g).

EM m/z (M+H): 287,0

(2)

[Fórmula 285]



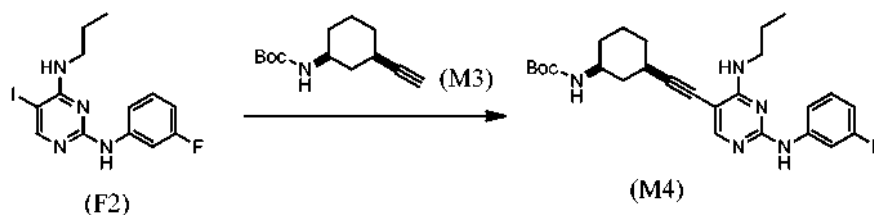
A una solución de ((1S*,3R*)-3-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (M2, 200 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (80 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió sulfato sódico acuoso saturado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente 30 minutos y después se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

A una solución del residuo obtenido anteriormente y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dietilo (126 µl) en metanol (6,5 ml), se añadió carbonato potásico (193 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 35 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 96 a 80 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((1S*,3R*)-3-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (M3, 119 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 224,2

(3)

[Fórmula 286]

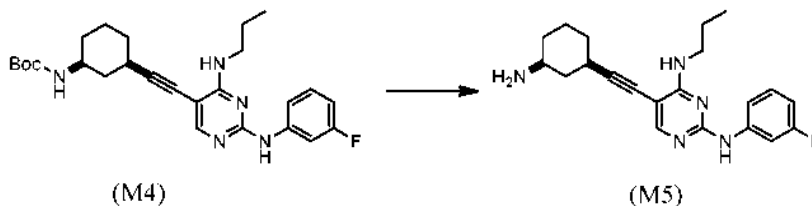


A una solución de N²-(3-fluorofenil)-5-yodo-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (F2, 100 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg) y yoduro de cobre (I) (10 mg) en N,N-dimetilformamida (2,7 ml), se añadieron trietilamina (188 µl) y ((1S*,3R*)-3-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (M3, 90 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 45 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con cloruro de amonio saturado y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 94 a 60 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((1S*,3R*)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (M4, 130 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

EM m/z (M+H): 468,4

(4)

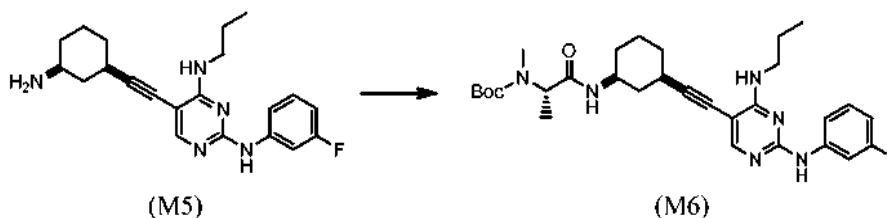
[Fórmula 287]



5 A una solución de ((1S*,3R*)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (M4, 130 mg) en 1,4-dioxano (3 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener diclorhidrato de 5-(((1R*,3S*)-3-aminociclohexil)etnil)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (M5).
 10 EM m/z (M+H): 368,3
 (5)

15

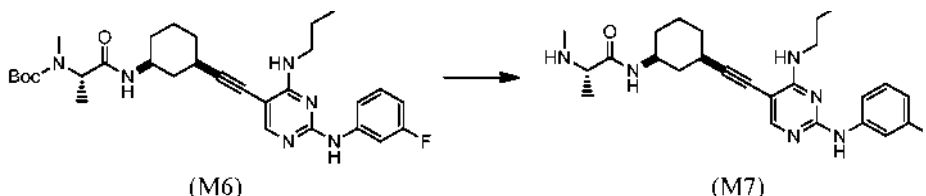
[Fórmula 288]



20 A una solución de diclorhidrato de 5-(((1R*,3S*)-3-aminociclohexil)etnil)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (M5) obtenido anteriormente, N-Boc-N-metil-L-alanina (114 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (107 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (76 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (286 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo.
 25 La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 20 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((S)-1-((1S*,3R*)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (M6, 113 mg).
 30 EM m/z (M+H): 553,5
 (6)

35

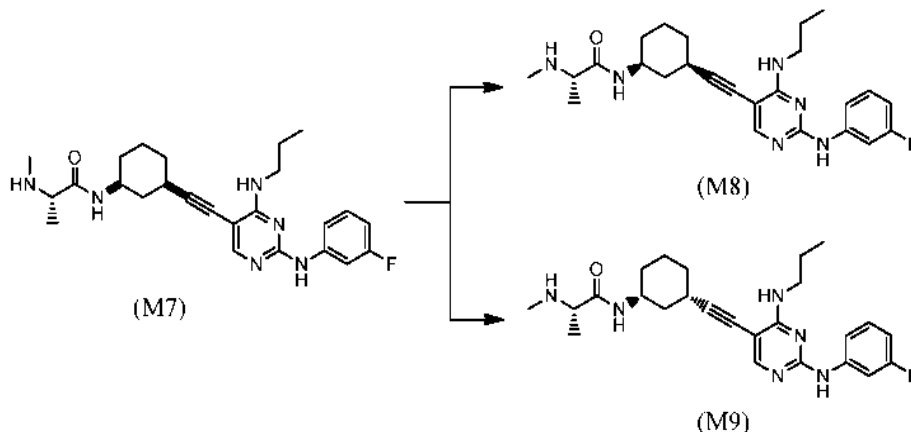
[Fórmula 289]



40 A una solución de ((S)-1-((1S*,3R*)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (M6, 113 mg) en 1,4-dioxano (2 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 45 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, y al residuo obtenido, se añadió acetato de etilo. El material sólido se recogió por filtración y después se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (S)-N-((1S*,3R*)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)-2-(metilamino)propanamida (M7, 27 mg).
 45

EM m/z (M+H): 453,4
(7)

[Fórmula 290]



5

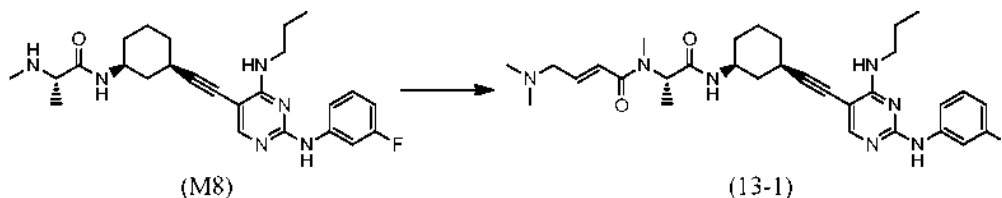
Usando un aparato de purificación de cromatografía de fluidos supercríticos (columna, CHIRALPAKIA), se separaron estereoisómeros de (S)-N-((1S*,3R*)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)-2-(metilamino)propanamida (M7, 27 mg) para obtener (S)-N-((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)-2-(metilamino)propanamida (M8, 13,2 mg) y (S)-N-((1R,3S)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)-2-(metilamino)propanamida (M9, 11,6 mg).

10

EM m/z (M+H): 453,4
(8)

15

[Fórmula 291]



20

De la misma manera que la del Ejemplo 35, (7), se obtuvo (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (13-1) a partir de (S)-N-((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)-2-(metilamino)propanamida (M8).

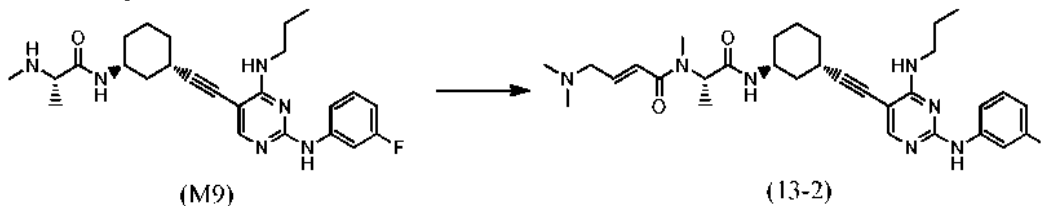
25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,79 (1H, dt, J = 11,8, 2,0Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 6,6Hz), 7,11-7,03 (2H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, dt, J = 8,3, 2,2Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,28 (1H, d, J = 8,6Hz), 5,51-5,43 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,74-3,72 (1H, m), 3,52-3,44 (3H, m), 3,11 (3H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (4H, s), 2,68-2,56 (1H, m), 2,35-2,28 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,06-1,96 (1H, m), 1,88-1,78 (1H, m), 1,80-1,61 (2H, m), 1,43-1,20 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz)

30

(9)

[Fórmula 292]



35

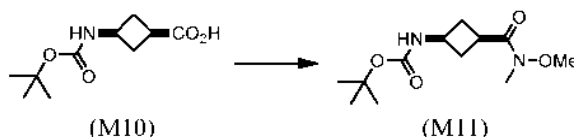
De la misma manera que la del Ejemplo 35, (7), se obtuvo (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1R,3S)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (13-2) a partir de (S)-N-((1R,3S)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)-2-(metilamino)propanamida (M9). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,79 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,27-7,16 (1H, m), 7,20-7,13 (1H, m), 7,12-7,05 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, dt, J = 8,3, 2,2Hz), 6,43 (1H, d, J =

15,2Hz), 6,30-6,23 (1H, m), 5,48 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,79-3,69 (1H, m), 3,52-3,43 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,67-2,55 (1H, m), 2,31-2,19 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,06-1,83 (4H, m), 1,76-1,64 (2H, m), 1,43-1,10 (4H, m), 1,33 (2H, d, J = 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 8,0Hz)

5 [Ejemplo 55]

(1)

[Fórmula 293]

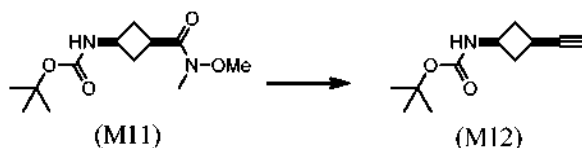


A una solución de ácido (1 S*,3S*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutanocarboxílico (M10, 500 mg) en cloruro de metileno (5 ml), se añadieron carbonildiimidazol (490 mg), N,N-diisopropiletilamina (510µl) y clorhidrato de metoxiamina (293 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l y cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener ((1S*,3S*)-3-(metoxi(metil)carbamoyl)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (M11,510 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 259,0

(2)

[Fórmula 294]



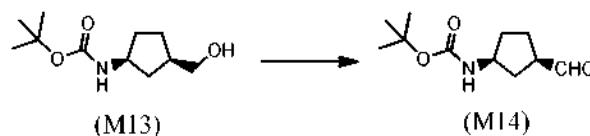
A una solución de ((1S*,3S*)-3-(metoxi(metil)carbamoyl)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (M11,510 mg) en tetrahidrofurano (6,5 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (261 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron sulfato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

A una solución del residuo obtenido anteriormente y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (414 µl) en metanol (20 ml), se añadió carbonato potásico (636 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, 94-80 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((1S*,3S*)-3-etinilciclobutil)carbamato de terc-butilo (M12, 207 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 196,1

(3)

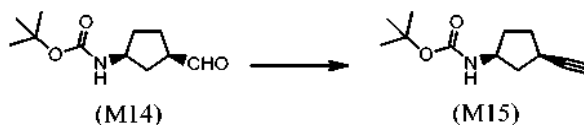
[Fórmula 295]



A una suspensión de ((1S,3R)-3-(hidroximetil)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (M13, 1,0 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 2005, 127, pp.8846-8855, N-óxido de 4-metilmorfolina (1,1 g) y sulfato sódico anhidro (2,0 g) en cloruro de metileno (20 ml), se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (81 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, acetato de etilo) para obtener ((1S,3R)-3-(formilciclopentil)carbamato de terc-butilo oleoso (M14, 583 mg).

(4)

[Fórmula 296]



5

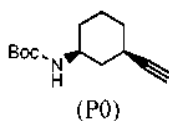
A una solución de ((1S,3R)-3-(formilciclopentil)carbamato de terc-butilo (M14, 583 mg) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (608 μ l) en metanol (20 ml), se añadió carbonato potásico (746 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 15 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 96 a 80 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((1S,3R)-3-etinilciclopentil)carbamato de terc-butilo (M15, 465 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 210,1

(5) Usando ((1S*,3R*)-3-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (M3), ((1S*,3S*)-3-etinilciclobutil)carbamato de terc-butilo (M12), ((1S,3R)-3-etinilciclopentil)carbamato de terc-butilo (M15) o ((1S,3R)-3-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (P0), se obtuvieron los Intermedios (M16) a (M23) y los Intermedios (M50) a (M59) de la misma manera que la del Ejemplo 54, (3).

25

[Fórmula 297]



[Tabla 181]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M16		-
M17		-
M18		-
M19		-

ES 2 657 955 T3

M20		EM m/z (M+H): 440,3
M21		-

[Tabla 182]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M22		-
M23		-
M50		EM m/z (M+H): 412,3
M51		EM m/z (M+H): 419,3
M52		EM m/z (M+H): 419,3
M53		EM m/z (M+H): 442,3
M54		EM m/z (M+H): 447,3

M55		EM m/z (M+H): 440,3
M56		EM m/z (M+H): 412,3

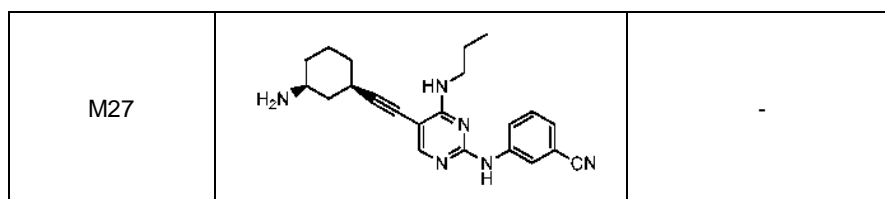
[Tabla 183]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M57		EM m/z (M+H): 445,4
M58		EM m/z (M+H): 424,4
M59		EM m/z (M+H): 425,4

5 (6) De la misma manera que la del Ejemplo 54, (4), se obtuvieron los Intermedios (M24) a (M31) y los Intermedios (M60) a (M69).

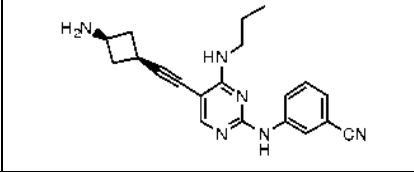
[Tabla 184]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M24		-
M25		-
M26		-

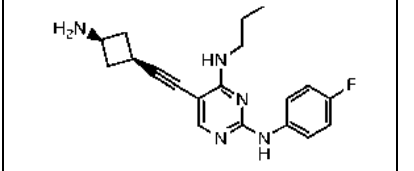
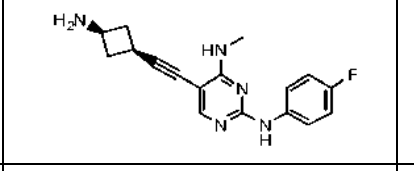
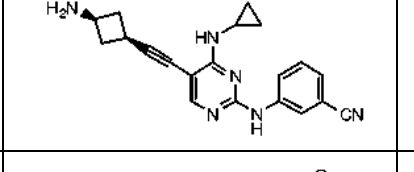
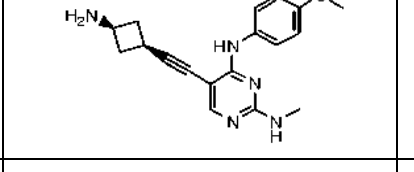
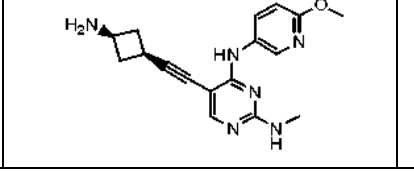


[Tabla 185]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M28		EM m/z (M+H): 340,2
M29		-
M30		-
M31		-
M60		-
M61		-
M62		-
M63		EM m/z (M+H): 342,1

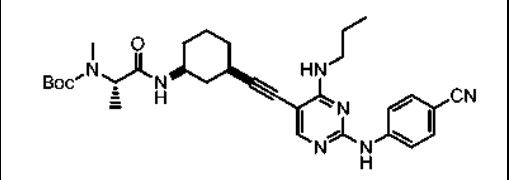
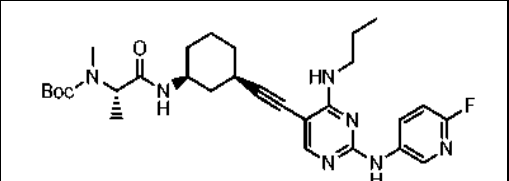
M64		-
-----	---	---

[Tabla 186]

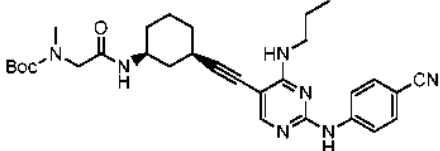
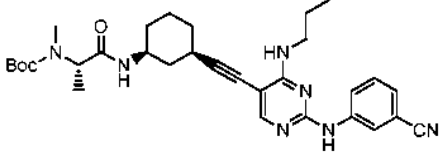
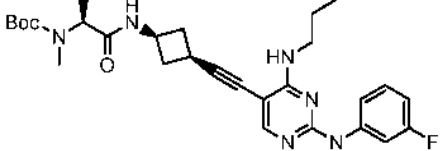
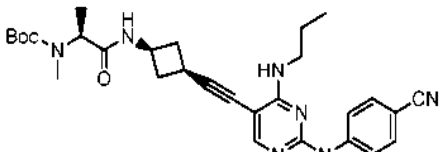
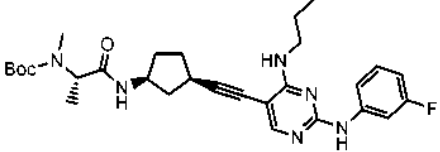
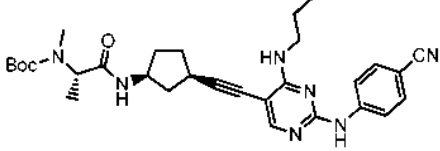
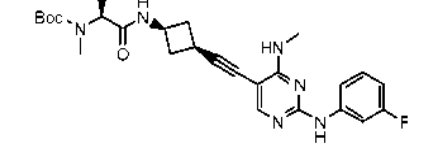
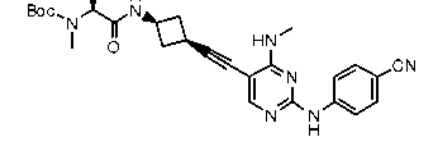
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M65		EM m/z (M+H): 340,3
M66		EM m/z (M+H): 312,2
M67		EM m/z (M+H): 345,3
M68		-
M69		-

5 (7) De la misma manera que la del Ejemplo 54, (5), se obtuvieron los Intermedios (M32) a (M39) y los Intermedios (M70) a (M79).

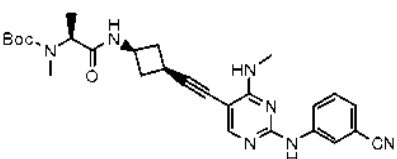
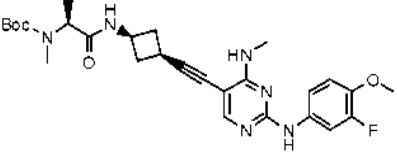
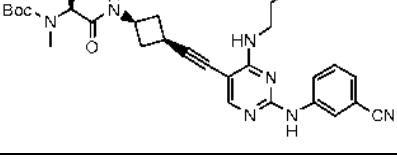
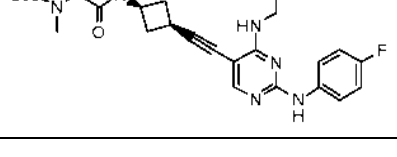
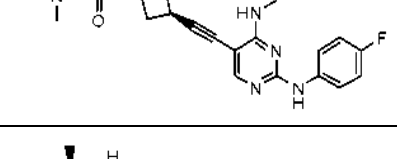
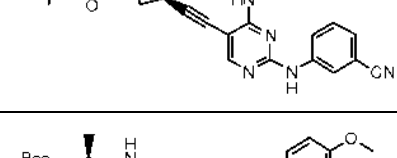
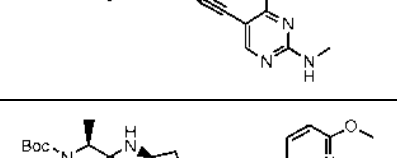
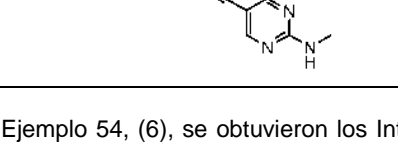
[Tabla 187]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M32		-
M33		-

[Tabla 188]

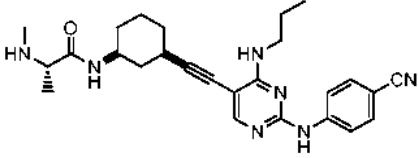
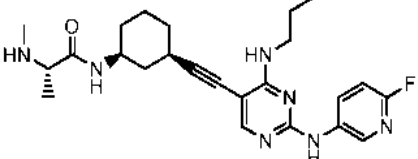
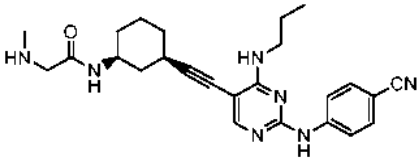
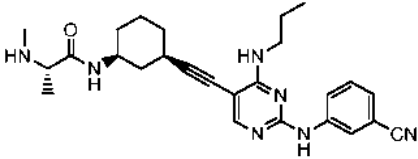
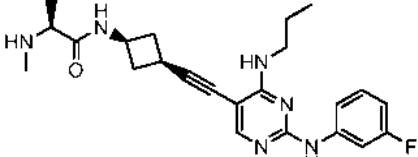
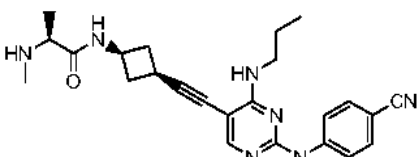
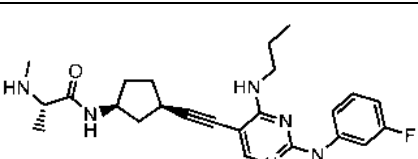
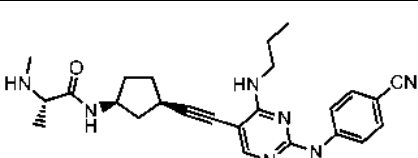
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M34		-
M35		-
M36		EM m/z (M+H): 525,4
M37		-
M38		-
M39		-
M70		EM m/z (M+H): 497,4
M71		EM m/z (M+H): 504,4

[Tabla 189]

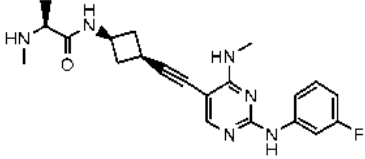
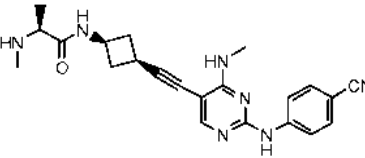
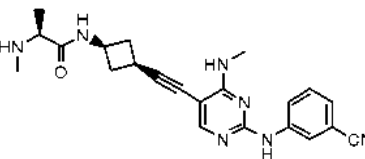
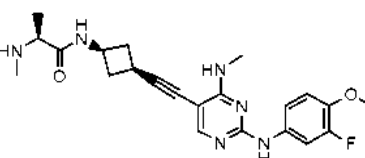
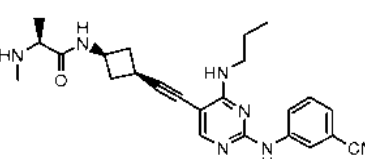
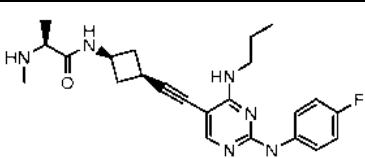
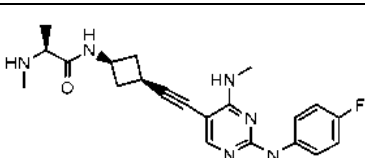
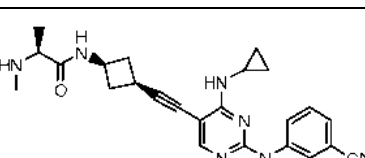
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M72		EM m/z (M+H): 504,4
M73		EM m/z (M+H): 527,4
M74		EM m/z (M+H): 532,4
M75		EM m/z (M+H): 525,4
M76		EM m/z (M+H): 497,4
M77		EM m/z (M+H): 530,5
M78		EM m/z (M+H): 509,5
M79		EM m/z (M+H): 510,4

(8) De la misma manera que la del Ejemplo 54, (6), se obtuvieron los Intermedios (M40) a (M47) y los Intermedios (M80) a (M89).

[Tabla 190]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M40		-
M41		-
M42		-
M43		-
M44		EM m/z (M+H): 425,3
M45		-
M46		-
M47		-

[Tabla 191]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M80		-
M81		-
M82		-
M83		-
M84		-
M85		EM m/z (M+H): 425,4
M86		EM m/z (M+H): 397,4
M87		EM m/z (M+H): 430,4

[Tabla 192]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M88		EM m/z (M+H): 409,4
M89		EM m/z (M+H): 410,4

5 (9) Usando (S)-N-((1S*,3R*)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)-2-(metilamino)propanamida (M40), se obtuvieron los Intermedios (M48) y (M49) de la misma manera que la del Ejemplo 54, (7).

[Tabla 193]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
M48		-
M49		-

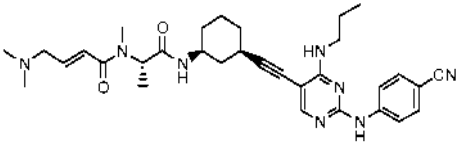
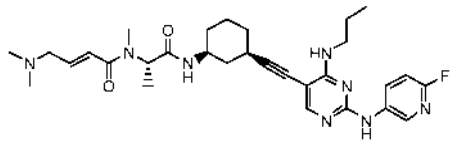
[Ejemplo 56]

10

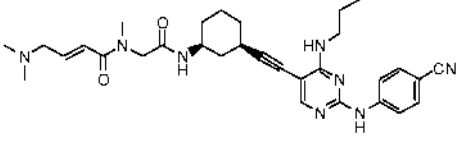
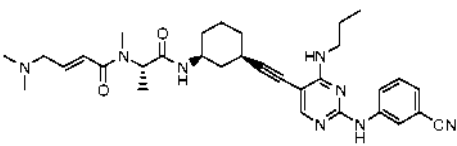
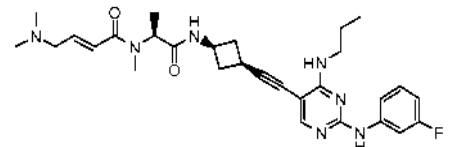
De la misma manera que la del Ejemplo 54, se obtuvieron los Compuestos (13-3) a (13-22).

[Tabla 194]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
13-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,18-7,12 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,31-6,21 (1H, m), 5,55-5,44 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 6,6Hz), 3,83-3,63 (1H, m), 3,53-3,40 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,71-2,52 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,28-2,19 (1H, m), 2,05-1,80 (3H, m), 1,76-1,62 (2H, m), 1,48-1,11 (4H, m), 1,32 (3H, d, J = 8,9Hz), 1,02 (3H, t, J = 6,6Hz)

13-4		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,17 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,34-6,25 (1H, m), 5,55-5,45 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,83-3,65 (1H, m), 3,52-3,41 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,71-2,54 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,25-2,37 (1H, m), 2,10-1,93 (1H, m), 1,89-1,75 (2H, m), 1,77-1,63 (2H, m), 1,48-1,27 (4H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,0Hz)</p>
13-5		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37 (1H, s), 8,21-8,13 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,08-7,03 (1H, m), 6,98-6,89 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J = 8,9, 3,6Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32 (1H, d, J = 7,3Hz), 5,46 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,79-3,65 (1H, m), 3,49-3,39 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,67-2,55 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,04-1,95 (1H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 1,72-1,62 (2H, m), 1,50-1,26 (4H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>

[Tabla 195]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
13-6		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,46 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,38 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,54-5,46 (1H, m), 4,01 (2H, s), 3,81-3,71 (1H, m), 3,51-3,42 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,10 (3H, d, J = 5,9Hz), 2,68-2,58 (1H, m), 2,32-2,24 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,05-1,81 (3H, m), 1,75-1,64 (2H, m), 1,47-1,10 (3H, m), 1,01 (3H, t, J = 6,6Hz)</p>
13-7		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,31 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,61-7,54 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,9, 7,9Hz), 7,26-7,22 (1H, m), 7,14-7,10 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,33 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,51 (1H, t, J = 5,6Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,79-3,67 (1H, m), 3,52-3,43 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,70-2,55 (1H, m), 2,35-2,28 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,98 (1H, m), 1,89-1,76 (2H, m), 1,77-1,64 (2H, m), 1,50-1,24 (4H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
13-8		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,84-7,75 (1H, m), 7,27-7,17 (1H, m), 7,11-7,09 (1H, m), 7,09-7,06 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73-6,64 (1H, m), 6,66-6,58 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,57-5,46 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,35-4,20 (1H, m), 3,54-3,44 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,01-2,88 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,84-2,70 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,14-1,98 (2H, m), 1,76-1,65 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>

[Tabla 196]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
13-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,01 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,26-7,22 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67-6,60 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,61-5,51 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,35-4,20 (1H, m), 3,53-3,42 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,01-2,88 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,84-2,70 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,16-2,00 (2H, m), 1,76-1,65 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz)
13-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 11,9Hz), 7,26-7,17 (1H, m), 7,12-7,05 (2H, m), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, td, J = 8,3, 2,6Hz), 6,62-6,56 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,74-5,65 (1H, m), 5,13 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,28-4,19 (1H, m), 3,52-3,43 (2H, m), 3,08 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,49-2,38 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,08-1,94 (2H, m), 1,94-1,50 (4H, m), 1,76-1,64 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)
13-11		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,02 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,22-7,18 (1H, m), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,65-6,58 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,78-5,73 (1H, m), 5,13 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,30-4,19 (1H, m), 3,50-3,42 (2H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,49-2,39 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,11-1,94 (2H, m), 1,90-1,55 (4H, m), 1,75-1,65 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz)
13-12		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,39-7,35 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,53-6,47 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,55-5,48 (1H, m), 5,12 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,41-4,30 (1H, m), 3,51-3,42 (2H, m), 3,15-3,01 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 4,6Hz), 2,98 (3H, s), 2,29 (6H, s), 2,22-1,88 (4H, m), 1,79-1,64 (2H, m), 1,46-1,23 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz)

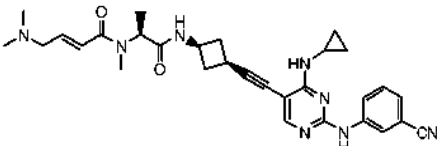
[Tabla 197]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
13-13		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,84-7,76 (1H, m), 7,25-7,18 (1H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 7,13-7,09 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,72-6,65 (1H, m), 6,68-6,63 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,56-5,51 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,32-4,23 (1H, m), 3,22 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,11 (3H, d, J = 4,6Hz), 3,00 (3H, s), 2,98-2,90 (1H, m), 2,80-2,73 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,17-2,01 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz)

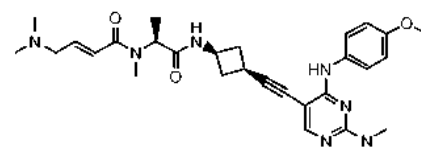
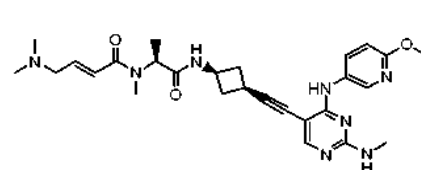
13-14		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,58-7,52 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 9,2Hz), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,76-6,69 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,61-5,55 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,33-4,23 (1H, m), 3,16 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,10 (3H, d, J = 4,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,98-2,88 (1H, m), 2,84-2,66 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,17-2,05 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0Hz)
13-15		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,34 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,65-7,59 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,0, 7,0Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 7,28-7,24 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73-6,67 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,61-5,55 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,34-4,23 (1H, m), 3,22 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,11 (3H, d, J = 4,6Hz), 3,00 (3H, s), 2,99-2,89 (1H, m), 2,83-2,71 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,17-2,05 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz)
13-16		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,79-7,71 (1H, m), 7,12-7,09 (1H, m), 7,09-7,06 (1H, m), 6,99-6,90 (1H, m), 6,94-6,86 (1H, m), 6,67-6,63 (1H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,54-5,50 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,32-4,23 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,24 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,09 (3H, d, J = 4,0Hz), 3,00 (3H, s), 2,97-2,87 (1H, m), 2,81-2,73 (2H, m), 2,39 (6H, s), 2,15-2,05 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz)

[Tabla 198]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
13-17		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,33 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,62-7,55 (1H, m), 7,59-7,53 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,9, 7,9Hz), 7,28-7,23 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73-6,66 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,62-5,55 (1H, m), 5,14 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,33-4,23 (1H, m), 3,53-3,47 (2H, m), 3,29 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,01 (3H, s), 3,00-2,89 (1H, m), 2,83-2,72 (2H, m), 2,43 (6H, s), 2,17-2,05 (2H, m), 1,77-1,68 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz)
13-18		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,60-7,52 (2H, m), 7,10-7,07 (1H, m), 7,04-6,96 (2H, m), 6,99-6,89 (1H, m), 6,68-6,62 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,50-5,44 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,32-4,23 (1H, m), 3,48-3,41 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,97-2,88 (1H, m), 2,81-2,71 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,12-2,00 (2H, m), 1,73-1,64 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)
13-19		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,61-7,54 (2H, m), 7,18-7,15 (1H, m), 7,05-6,96 (2H, m), 6,99-6,89 (1H, m), 6,72-6,66 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,48-5,43 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,32-4,23 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,07 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,98-2,87 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,81-2,71 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,13-1,99 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0Hz)

13-20		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,73 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,53-7,48 (1H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,0, 7,0Hz), 7,27-7,23 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,73-6,63 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,68-5,65 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,33-4,23 (1H, m), 3,14 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,96-2,89 (1H, m), 2,92-2,82 (1H, m), 2,84-2,68 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,11-2,02 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04-0,98 (2H, m), 0,72-0,66 (2H, m)
-------	---	---

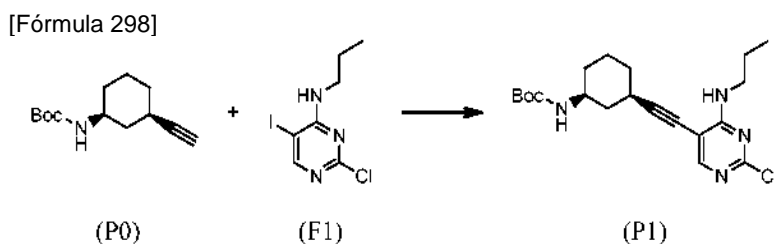
[Tabla 199]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
13-21		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,04 (1H, s), 7,54 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,08-6,84 (4H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,3Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,09-4,98 (1H, m), 4,37-4,20 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 4,6Hz), 3,05-2,90 (7H, m), 2,87-2,69 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,21-1,99 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0Hz)
13-22		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,42-8,35 (1H, m), 8,06 (1H, s), 7,95-7,82 (1H, m), 7,02-6,88 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,71-6,61 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,09-4,97 (1H, m), 4,35-4,21 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 4,6Hz), 3,04-2,87 (7H, m), 2,87-2,69 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,21-2,01 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0Hz)

[Ejemplo 57]

5

(1)



10

Usando ácido (1R,3S)-N-Boc-3-aminociclohexanocarboxílico sintetizado de acuerdo con el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 2003, 125, pp.2844-2845, se obtuvo ((1S,3R)-3-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (P0) de la misma manera que la del Ejemplo 54, (1) y (2).

15

A una solución de 2-cloro-5-yodo-N-propilpirimidin-4-amina (F1, 78 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg) y yoduro de cobre (I) (10 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadieron trietilamina (181 µl) y ((1S,3R)-3-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (P0, 70 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 94 a 60 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((1S,3R)-3-((2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-yl)etinil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (P1, 83 mg).

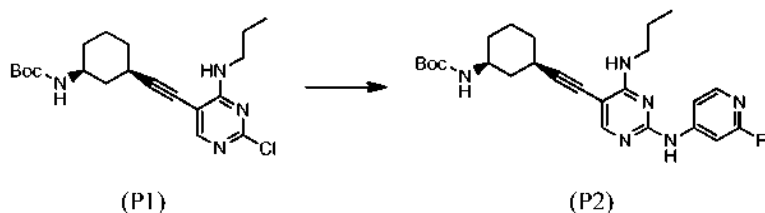
20

EM m/z (M+H): 393,3

25

(2)

[Fórmula 299]



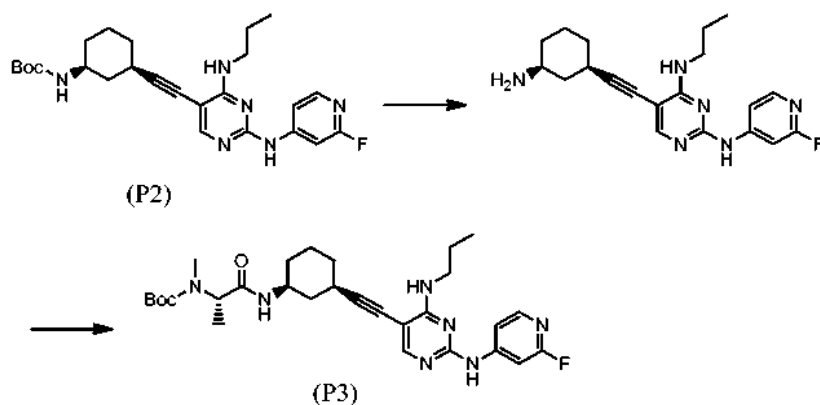
5 A ((1S,3R)-3-((2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (P1, 155 mg), 4-amino-2-fluoropiridina (89 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (36 mg), 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno (45 mg) y carbonato de cesio (381 mg), se añadió 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y después la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora usando un sistema de reacción de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 30 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((1S,3R)-3-((2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (P2).

EM m/z (M+H): 469,4

(3)

15

[Fórmula 300]



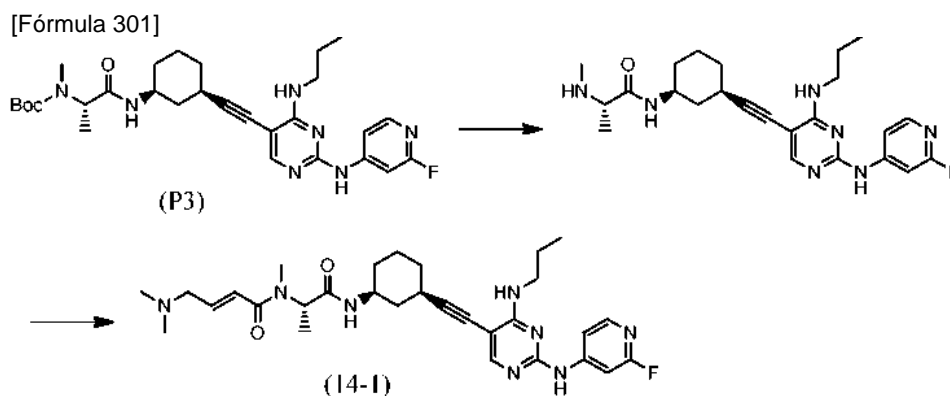
20 A una solución de ((1S,3R)-3-((2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (P2) obtenido anteriormente en 1,4-dioxano (2 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida.

25 A una solución del residuo obtenido anteriormente, N-Boc-N-metil-L-alanina (163 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (153 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (108 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (408 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 70 a 20 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (P3, 32 mg).

EM m/z (M+H): 554,4

(4)

35



Usando ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (P3), se obtuvo (E)-4-(dimetilamino)-N-(((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-
 5 (2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (14-1) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (6) y (7).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,02-7,97 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,10 (1H, d, J = 5,9Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz),
 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,35-6,29 (1H, m), 5,59-5,52 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,81-3,65 (1H, m), 3,52-3,44
 10 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,69-2,57 (1H, m), 2,35-2,28 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,97 (1H, m),
 1,88-1,78 (2H, m), 1,80-1,66 (2H, m), 1,40-1,27 (5H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 6,6Hz)

[Ejemplo 58]

15 (1) De la misma manera que la del Ejemplo 57, (1), Se obtuvieron los Intermedios (P4) a (P6).

[Tabla 200]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
P4		-
P5		-
P6		EM m/z (M+H): 365,2

20 (2) De la misma manera que la del Ejemplo 57, (2), se obtuvieron los Intermedios (P7) a (P10) y los Intermedios (P15).

[Tabla 201]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
P7		-

P8		-
P9		-
P10		-
P15		EM m/z (M+H): 453,4

(3) De la misma manera que la del Ejemplo 57, (3), se obtuvieron los Intermedios (P11) a (P14) y los Intermedios (P16).

5

[Tabla 202]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
P11		-
P12		-
P13		-
P14		-

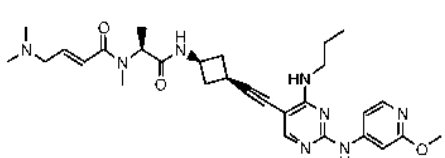
P16		EM m/z (M+H): 538,5
-----	--	---------------------

(4) De la misma manera que la del Ejemplo 57, (4), se obtuvieron los Compuestos (14-2) a (14-6).

[Tabla 203]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
14-2		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,02-7,97 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,6Hz), 7,41-7,38 (1H, m), 7,12-7,06 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,69-5,63 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,77-3,68 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,0Hz), 2,98 (3H, s), 2,65-2,55 (1H, m), 2,33-2,27 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,94 (1H, m), 1,87-1,78 (2H, m), 1,39-1,25 (1H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,25 (3H, t, J = 6,2Hz), 1,15-1,01 (1H, m), 1,00-0,94 (2H, m), 0,70-0,65 (2H, m)
14-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,13 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 5,3Hz), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,00-3,93 (4H, m), 3,84-3,78 (4H, m), 3,78-3,66 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,65-2,52 (1H, m), 2,30-2,24 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,01-1,92 (1H, m), 1,87-1,77 (2H, m), 1,40-1,04 (4H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0Hz)
14-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,03 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,49-7,46 (1H, m), 7,13-7,09 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,72-6,65 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,67-5,58 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,37-4,20 (1H, m), 3,54-3,45 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,03-2,88 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,86-2,71 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,16-2,01 (2H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)
14-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,11 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,36 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,34 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,00-3,88 (4H, m), 3,86-3,64 (5H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,66-2,52 (1H, m), 2,32-2,20 (7H, m), 2,02-1,74 (3H, m), 1,45-0,86 (7H, m)

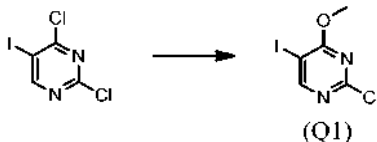
[Tabla 204]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
14-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,07 (1H, s), 7,01-6,87 (2H, m), 6,67-6,60 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,56 (1H, t, J = 6,6Hz), 5,15 (1H, c, J = 6,7Hz), 4,36-4,20 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,54-3,44 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,98 (3H, s), 2,85-2,69 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,10 (2H, dt, J = 17,8, 9,5Hz), 1,78-1,64 (4H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,7Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Ejemplo 59]

5 (1)

[Fórmula 302]

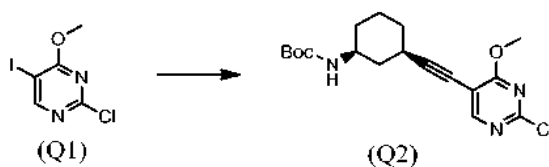


10 A una solución de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (500 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadió una solución 5,0 mol/l de metóxido sódico en metanol (360 µl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para obtener 2-cloro-5-yodo-4-metoxipirimidina (Q1, 460 mg).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,59 (1H, s), 4,08 (3H, s)

(2)

[Fórmula 303]

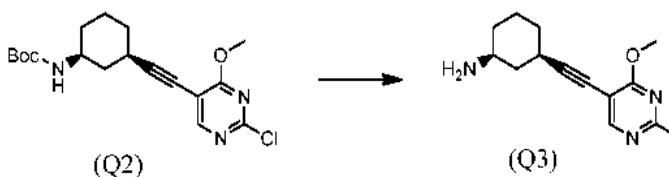


20 A una solución de 2-cloro-5-yodo-4-metoxipirimidina (Q1, 101 mg), ((1S,3R)-3-etnilciclohexil)carbamato de terc-butilo (P0, 100 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (26 mg) y yoduro de cobre (I) (14 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió trietilamina (258 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((1S,3R)-3-((2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (Q2, 118 mg).

30 EM m/z (M+H): 366,2

(3)

[Fórmula 304]



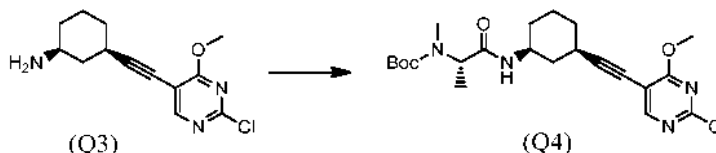
35

A una solución de ((1S,3R)-3-((2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (Q2, 118 mg) en 1,4-dioxano (3 ml), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de (1S,3R)-3-((2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexanoamina (Q3).

EM m/z (M+H): 266,2

(4)

[Fórmula 305]

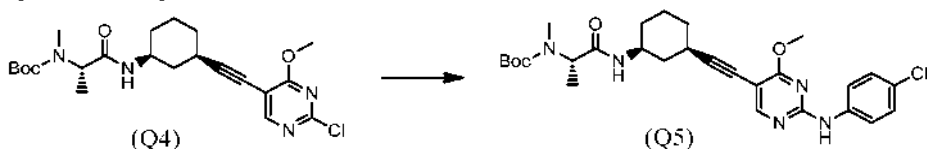


A una solución de N-Boc-N-metil-L-alanina (195 mg) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml), se añadieron N-metilmorfolina (246 μ l) y cloruro de isobutilo (105 μ l) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de clorhidrato de (1S,3R)-3-((2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexanoamina (Q3) en N,N-dimetilformamida (2 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 40 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (Q4, 120 mg).

EM m/z (M+H): 451,3

(5)

[Fórmula 306]

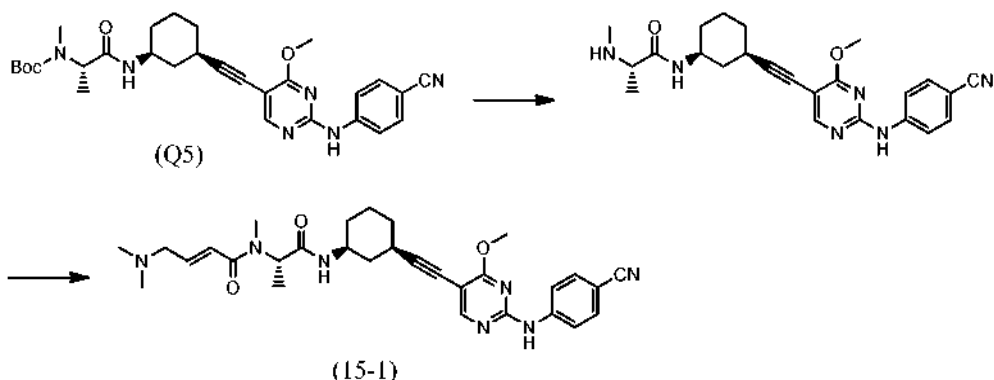


A una solución de ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (Q4, 32 mg) en N-metilpirrolidona (0,5 ml), se añadieron 4-aminobenzonitrilo (42 mg) y ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (81 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 7 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 25 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (Q5, 11 mg).

EM m/z (M+H): 533,4

(6)

[Fórmula 307]



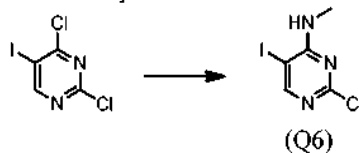
5 De la misma manera que la del Ejemplo 35, (6) y (7), se obtuvo (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (15-1) a partir de ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-metoxipirimidin-5-il)etnil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (Q5).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,22 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,61 (2H, d, J = 9,2Hz), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,30-6,24 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 6,6Hz), 4,05 (3H, s), 3,82-3,65 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,67-2,58 (1H, m), 2,34-2,28 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,02-1,75 (4H, m), 1,42-1,31 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,21-1,01 (1H, m)

[Ejemplo 60]

15 (1)

[Fórmula 308]



20 Se obtuvo 2-cloro-5-yodo-N-metilpirimidin-4-amina (Q6) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (1). EM m/z (M+H): 270,0

(2) De la misma manera que la del Ejemplo 59, (2), se obtuvieron los Intermedios (Q7), (Q8), (Q25) y (Q26).

25

[Tabla 205]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
Q7		-
Q8		EM m/z (M+H): 363,2
Q25		EM m/z (M+H): 383,2

Q26		EM m/z (M+H): 395,3
-----	--	---------------------

(3) De la misma manera que la del Ejemplo 59, (3), se obtuvieron los Intermedios (Q9), (Q10), (Q27) y (Q28).

[Tabla 206]

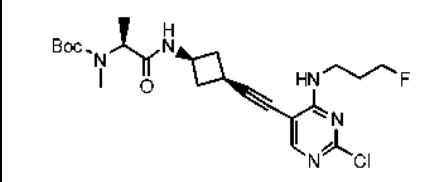
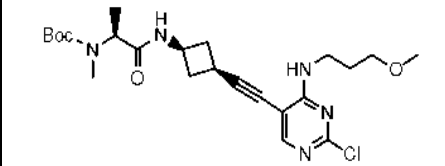
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
Q9		-
Q10		EM m/z (M+H): 263,1
Q27		EM m/z (M+H): 283,2
Q28		EM m/z (M+H): 295,2

5

(4) De la misma manera que la del Ejemplo 59, (4), se obtuvieron los Intermedios (Q11) a (Q13), (Q29) y (Q30).

[Tabla 207]

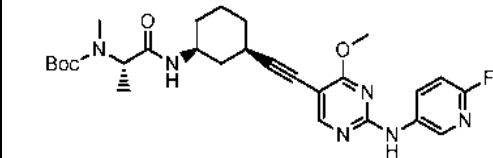
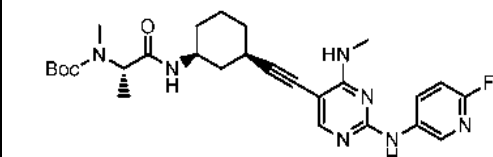
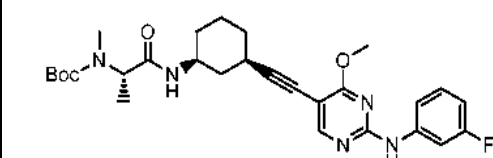
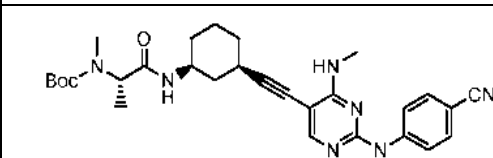
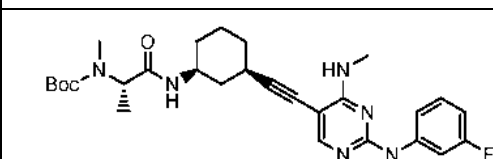
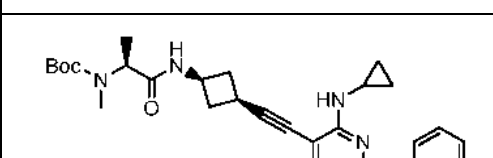
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
Q11		-
Q12		EM m/z (M+H): 448,3
Q13		-

Q29		EM m/z (M+H): 468,3
Q30		EM m/z (M+H): 480,3

(5) De la misma manera que la del Ejemplo 59, (5), se obtuvieron los Intermedios (Q14) a (Q24) y los Intermedios (Q31) a (Q34).

5

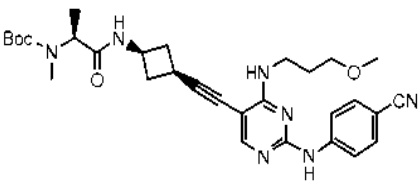
[Tabla 208]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
Q14		-
Q15		-
Q16		-
Q17		-
Q18		-
Q19		-

Q20		-
Q21		EM m/z (M+H): 523,4
Q22		-

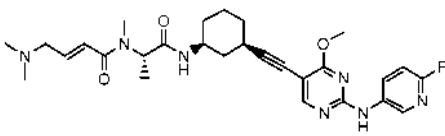
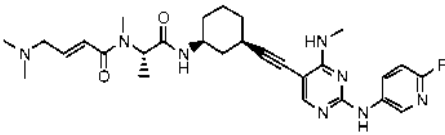
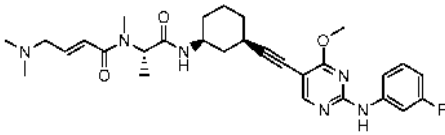
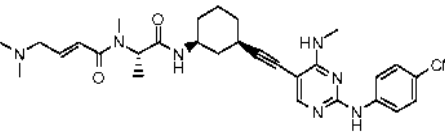
[Tabla 209]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
Q23		-
Q24		-
Q31		EM m/z (M+H): 543,4
Q32		EM m/z (M+H): 550,4
Q33		EM m/z (M+H): 555,4

Q34		EM m/z (M+H): 562,4
-----	---	---------------------

(6) De la misma manera que la del Ejemplo 59, (6), se obtuvieron los Compuestos (15-2) a (15-16).

[Tabla 210]

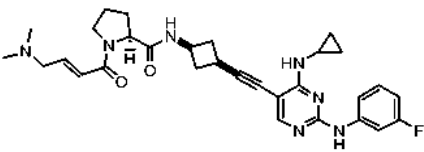
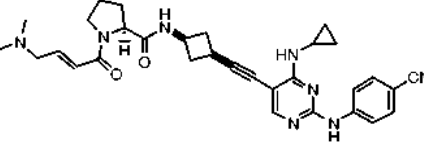
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
15-2		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,38 (1H, s), 8,21-8,13 (1H, m), 8,20 (1H, s), 7,12-7,03 (1H, m), 6,98-6,86 (2H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,30-6,23 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,00 (3H, s), 3,80-3,66 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,69-2,55 (1H, m), 2,33-2,26 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,95 (1H, m), 1,88-1,75 (2H, m), 1,63-1,30 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,14-1,02 (1H, m)
15-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,40 (1H, s), 8,23-8,15 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,08-7,00 (1H, m), 6,98-6,89 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,9, 3,6Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,35-6,29 (1H, m), 5,47-5,39 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,80-3,65 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,05 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,98 (3H, s), 2,66-2,55 (1H, m), 2,35-2,31 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,08-1,95 (1H, m), 1,90-1,60 (2H, m), 1,40-1,34 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,16-1,04 (1H, m)
15-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,21 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 11,2Hz), 7,28-7,21 (1H, m), 7,16-7,10 (2H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,77-6,69 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,29-6,22 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,04 (3H, s), 3,82-3,65 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,66-2,58 (1H, m), 2,33-2,27 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,06-1,95 (1H, m), 1,90-1,75 (2H, m), 1,39-1,30 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,14-1,02 (1H, m)
15-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,28-7,21 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,52-5,42 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,79-3,67 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,09 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,66-2,58 (1H, m), 2,37-2,25 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,08-1,96 (1H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,50-1,25 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 8,3Hz), 1,16-1,04 (1H, m)

[Tabla 211]

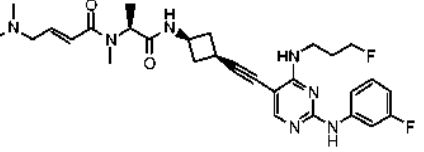
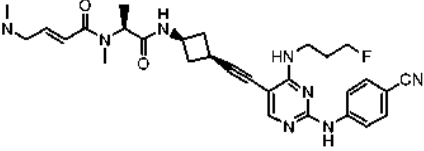
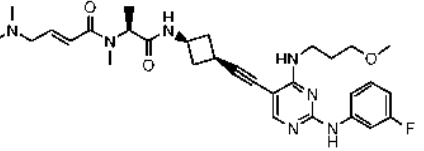
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
15-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, dt, J = 12,6, 2,0Hz), 7,26-7,18 (1H, m), 7,14-7,09 (1H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, td, J = 8,1, 2,2Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,30 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,45-5,37 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,68 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,66-2,55 (1H, m), 2,34-2,27 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,97 (1H, m), 1,92-1,57 (3H, m), 1,50-1,20 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,19-1,01 (1H, m)
15-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,11 (1H, d, J = 9,9Hz), 8,01 (1H, s), 7,26-7,16 (1H, m), 7,16-7,12 (1H, m), 7,10-7,04 (1H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, td, J = 7,9, 2,0Hz), 6,64-6,58 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,62-5,58 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,35-4,20 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98-2,88 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,90-2,80 (1H, m), 2,81-2,70 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,13-1,97 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,98-0,92 (2H, m), 0,70-0,64 (2H, m)
15-8		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,32-7,29 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67-6,61 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,66-5,61 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,35-4,20 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98-2,88 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,87-2,79 (1H, m), 2,82-2,70 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,13-1,99 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,95-0,89 (2H, m), 0,71-0,64 (2H, m)
15-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,70-7,63 (2H, m), 7,03-6,95 (2H, m), 6,99-6,94 (1H, m), 6,98-6,89 (1H, m), 6,63-6,58 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,57-5,51 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,35-4,20 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,01-2,85 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,86-2,78 (1H, m), 2,82-2,70 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,14-1,95 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,91-0,84 (2H, m), 0,67-0,62 (2H, m)

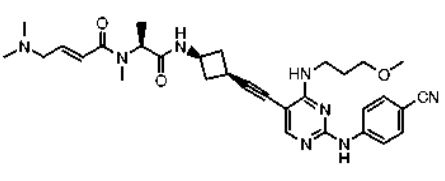
[Tabla 212]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
15-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,05 (1H, d, J = 14,2Hz), 7,98 (1H, s), 7,07-7,01 (1H, m), 7,00-6,97 (1H, m), 7,00-6,91 (1H, m), 6,93-6,85 (1H, m), 6,64-6,57 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,58-5,55 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 6,8Hz), 4,35-4,20 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99-2,88 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,87-2,77 (1H, m), 2,84-2,69 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,13-1,97 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,96-0,90 (2H, m), 0,68-0,63 (2H, m)

15-11		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (1H, d, J = 12,6Hz), 8,01 (1H, s), 7,68-7,60 (1H, m), 7,25-7,16 (1H, m), 7,17-7,13 (1H, m), 7,10-7,05 (1H, m), 6,98 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,71-6,64 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,63-5,59 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 5,9Hz), 4,34-4,20 (1H, m), 3,72-3,63 (1H, m), 3,57-3,47 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97-2,85 (1H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,80-2,68 (2H, m), 2,53-2,45 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,17-2,02 (2H, m), 2,10-1,96 (2H, m), 1,84-1,72 (1H, m), 0,96-0,93 (2H, m), 0,70-0,65 (2H, m)</p>
15-12		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,70-7,65 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,38-7,35 (1H, m), 6,97 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,33 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,67-5,64 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 6,6Hz), 4,33-4,21 (1H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,56-3,48 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97-2,86 (1H, m), 2,87-2,79 (1H, m), 2,83-2,69 (2H, m), 2,53-2,45 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,17-2,04 (2H, m), 2,07-1,95 (2H, m), 1,86-1,71 (1H, m), 0,95-0,88 (2H, m), 0,70-0,66 (2H, m)</p>

[Tabla 213]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
15-13		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,79-7,71 (1H, m), 7,26-7,18 (1H, m), 7,12-7,07 (1H, m), 7,05-7,02 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,69 (1H, td, J = 8,3, 2,0Hz), 6,64-6,57 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,79-5,71 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,64 (2H, dt, J = 46,9, 5,2Hz), 4,33-4,23 (1H, m), 3,75-3,66 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,97-2,88 (1H, m), 2,82-2,72 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,19-2,10 (2H, m), 2,10-2,02 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz)</p>
15-14		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,02 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,58 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,24-7,21 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,65-6,61 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,83-5,77 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,64 (2H, dt, J = 47,6, 5,3Hz), 4,34-4,22 (1H, m), 3,74-3,68 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,97-2,89 (1H, m), 2,82-2,73 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,17-2,10 (2H, m), 2,10-2,01 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz)</p>
15-15		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,81-7,74 (1H, m), 7,25-7,17 (1H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, td, J = 8,4, 2,2Hz), 6,67-6,60 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,01-5,95 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 6,9Hz), 4,32-4,23 (1H, m), 3,67-3,59 (2H, m), 3,55 (2H, t, J = 5,6Hz), 3,36 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98-2,89 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,81-2,73 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,15-2,02 (2H, m), 1,99-1,91 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,9Hz)</p>

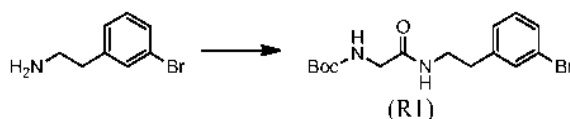
15-16		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,01 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,25-7,21 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67-6,62 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,09-6,04 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 6,8Hz), 4,32-4,24 (1H, m), 3,67-3,58 (2H, m), 3,55 (2H, t, J = 5,6Hz), 3,37 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,98-2,89 (1H, m), 2,81-2,73 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,16-2,04 (2H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,8Hz)</p>
-------	---	--

[Ejemplo 61]

(1)

5

[Fórmula 309]



10 A una solución de N-Boc-glicina (175 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadieron N-metilmorfolina (165 µl) y cloroformiato de isobutilo (131 µl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió 3-bromofenetilamina (100 µl) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (2-((3-bromofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (R1, 290 mg).

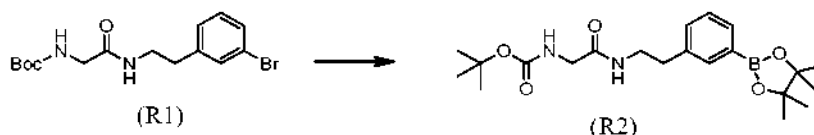
15

EM m/z (M+H): 357,1

(2)

20

[Fórmula 310]

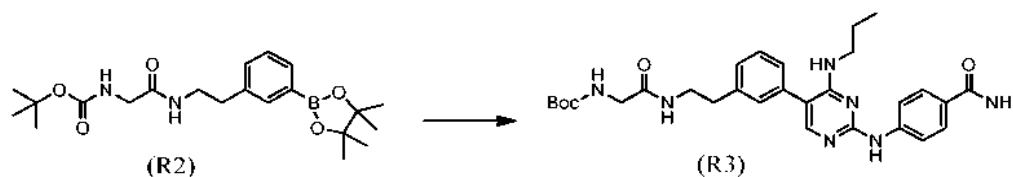


25 A una solución de (2-((3-bromofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (R1, 290 mg) en dimetilsulfóxido (40 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (618 mg), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (99 mg) y acetato potásico (478 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (2-oxo-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (R2).

30

(3)

[Fórmula 311]



35

40 A una solución de 4-((5-yodo-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida (F23, 55 mg) y (2-oxo-2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (R2) obtenida anteriormente en dimetoxietano y agua (5/1, 1 ml), se añadieron bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (10 mg) y carbonato sódico (44 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas y 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico

Ejemplo 61, (2).

[Tabla 214]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
R6		-
R7		-

- 5 (8) Usando los Intermedios (R6) y (R7), se obtuvieron los Intermedios (R8) y (R9) de la misma manera que la del Ejemplo 61, (3).

[Tabla 215]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
R8		EM m/z (M+H): 534,3
R9		-

- 10 (9) Usando los Intermedios (R8) y (R9), se obtuvieron los Compuestos (16-2) y (16-3) de la misma manera que la del Ejemplo 61, (4).

[Tabla 216]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
16-2*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 7,84 (4H, s), 7,68 (1H, s), 7,40-7,33 (4H, m), 6,80 (1H, dt, J = 15,2, 6,6Hz), 6,16 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,44 (2H, s), 3,97 (2H, s), 3,43 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,14 (2H, d, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,68-1,63 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz)
16-3*		RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ: 7,84 (4H, s), 7,68 (1H, s), 7,34-7,28 (4H, m), 6,78-6,73 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 15,2Hz), 3,87 (2H, s), 3,73-3,54 (2H, m), 3,49-3,39 (2H, m), 3,12-3,08 (2H, m), 2,90-2,82 (2H, m), 2,25 (6H, s), 1,68-1,63 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz)

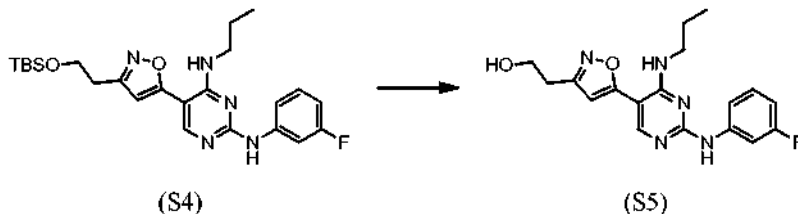
15 [Ejemplo 62]

(1)

EM m/z (M+H): 472,3
(4)

[Fórmula 318]

5



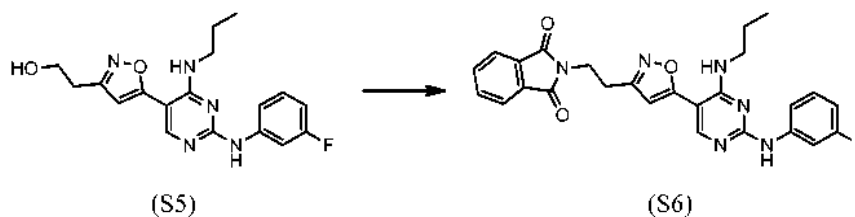
10 A una solución de 5-(3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)isoxazol-5-il)-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (S4, 22 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió una solución 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (69 μ l) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 70 a 5 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)isoxazol-3-il)etanol (S5, 5,3 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15

EM m/z (M+H): 358,2
(5)

20

[Fórmula 319]



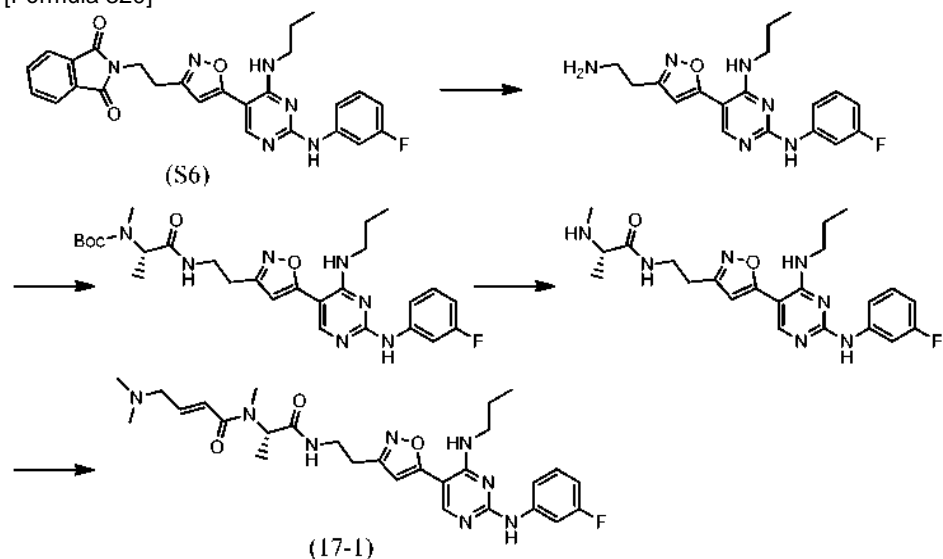
25 A una solución de 2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)isoxazol-3-il)etanol (S5, 5,3 mg), ftalimida (10,9 mg) y trifetilfosfina (19,4 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió una solución 1,9 mol/l de azodicarboxilato de diisopropilo en tolueno (39 μ l) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 35 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 84 a 35 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-(2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)isoxazol-3-il)etil)isoindolin-1,3-diona (S6, 8,9 mg) en forma de un sólido de color blanco.

30

EM m/z (M+H): 487,3
(6)

35

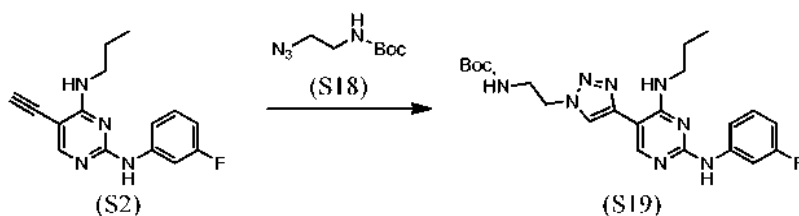
[Fórmula 320]



De la misma manera que la del Ejemplo 35, (4) a (7), se obtuvo (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)isoxazol-3-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (17-1)* a partir de 2-(2-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)isoxazol-3-il)etil)isindolin-1,3-diona (S6).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,26 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 11,9Hz), 7,29-7,20 (1H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 7,16-7,10 (1H, m), 6,89 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,76-6,67 (1H, m), 6,72-6,64 (1H, m), 6,61-6,56 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,26 (1H, s), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,71-3,57 (2H, m), 3,60-3,50 (2H, m), 3,07 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,94 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,80-1,69 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz) (7)

[Fórmula 321]

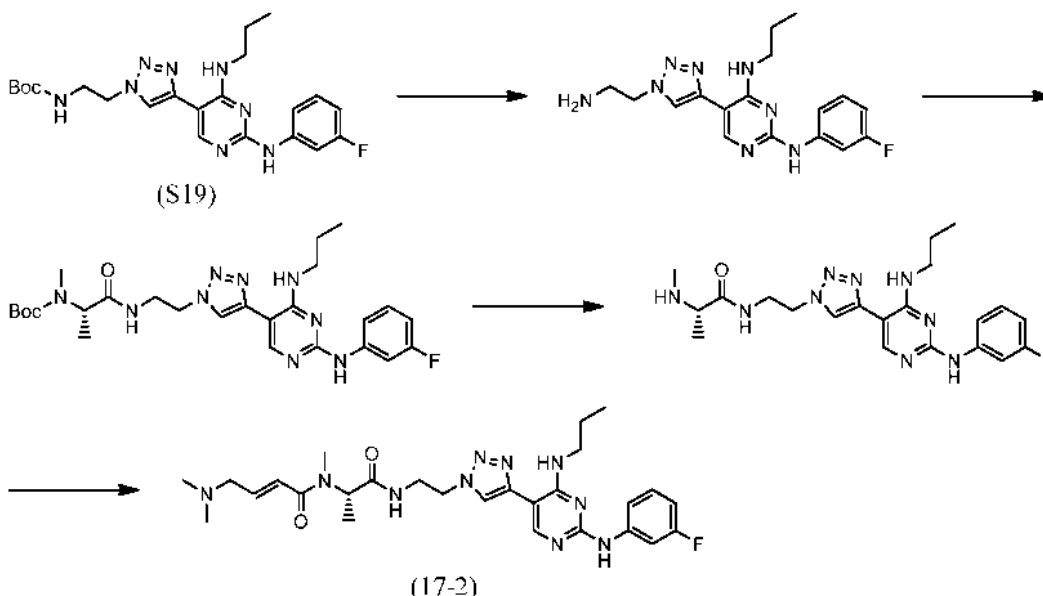


A 5-etinil-N²-(3-fluorofenil)-N⁴-propilpirimidin-2,4-diamina (S2, 62,4 mg) y (2-azidoetil)carbamato de terc-butilo (S18, 51,6 mg), se añadieron terc-butanol (0,6 ml), agua (0,6 ml), N,N-dimetilformamida (1,2 ml), ascorbato sódico (9,15 mg) y sulfato de cobre (3,69 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener (2-(4-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (S19, 32,5 mg).

EM m/z (M+H): 457,4

(8)

[Fórmula 322]



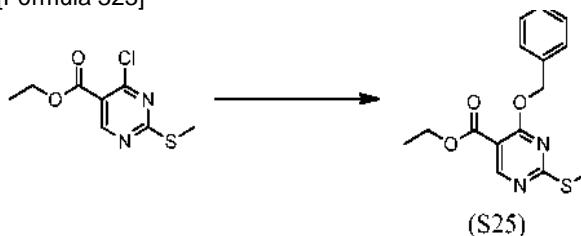
5 Usando (2-(4-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)carbamato de terc-butilo (S19), se obtuvo (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((2-(4-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (17-2)* de la misma manera que la del Ejemplo 54, (4) a (6) y el Ejemplo 54, (8).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,55-8,45 (1H, m), 8,18 (1H, s), 7,87 (1H, dt, J = 11,9, 2,3Hz), 7,82 (1H, s), 7,29-7,04 (3H, m), 6,87 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,81-6,72 (1H, m), 6,68 (1H, dt, J = 8,1, 2,3Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,05 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,64-4,46 (2H, m), 3,92-3,76 (1H, m), 3,76-3,52 (3H, m), 3,04 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,94 (3H, s), 2,22 (6H, s), 1,85-1,70 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz)

(9)

15

[Fórmula 323]

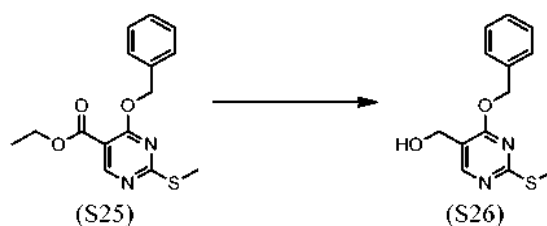


20 A una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (5,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadieron alcohol bencilico (2,66 ml) e hidruro sódico (60 % en peso, 946 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo oleoso (S25, 5,37 g).

25

EM m/z (M+H): 305,2
(10)

[Fórmula 324]



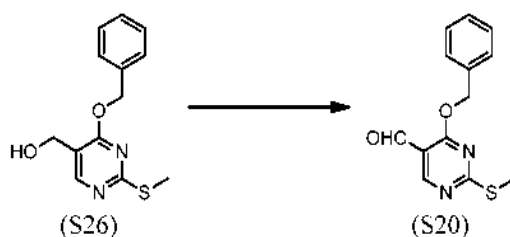
30

A una solución de 4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (S25, 3,02 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (1,51 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (300 ml) y acetato de etilo (200 ml). El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 70 a 30 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol oleoso (S26, 818 mg).

EM m/z (M+H): 263,2

(11)

[Fórmula 325]

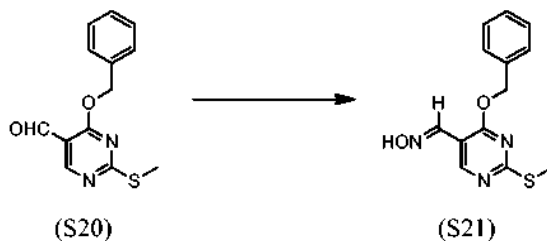


A una solución de 4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (S26, 818 mg) en tolueno (30 ml), se añadió dióxido de manganeso (8,13 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído oleoso (S20, 666 mg).

EM m/z (M+H): 261,2

(12)

[Fórmula 326]

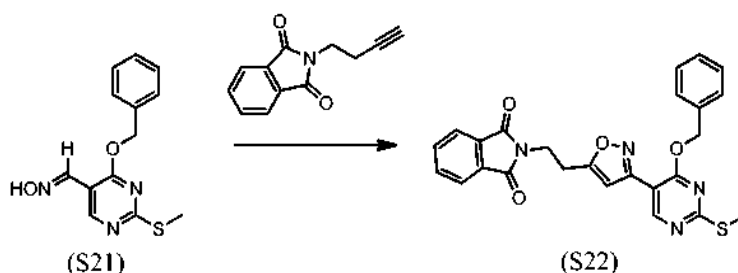


A una solución de 4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído (S20, 223 mg) en piridina (4,0 ml), se añadió clorhidrato de hidroxilamina (95,8 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído oxima (S21, 233 mg).

EM m/z (M+H): 276,2

(13)

[Fórmula 327]



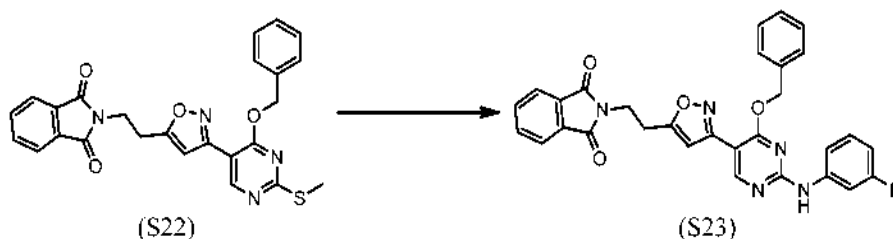
A una solución de 4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído oxima (S21, 705 mg) en N,N-dimetilformamida (6,0 ml), se añadieron piridina (20,6 µl) y N-clorosuccinimida (471 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se

agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió una solución de N-(3-butinil)ftalimida (765 mg) y trietilamina (603 µl) en tetrahidrofurano (8,5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-(2-(3-(4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)isoxazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona (S22, 439 mg).

EM m/z (M+H): 473,3

(14)

[Fórmula 328]

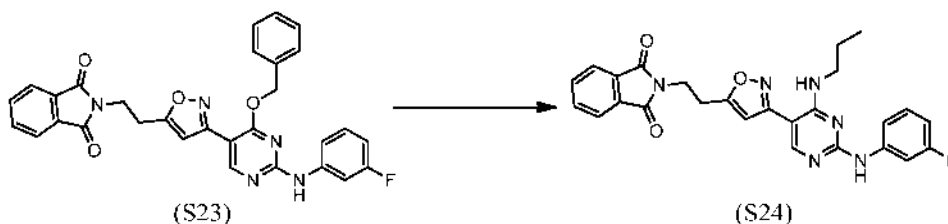


A una solución de 2-(2-(3-(4-(benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)isoxazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona (S22, 329 mg) en N-metilpirrolidona (4,0 ml), se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (del 70 al 75 % en peso, 561 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del sólido de color blanco obtenido en N-metilpirrolidona (4,0 ml), se añadieron 3-fluoroanilina (267 µl) y ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (648 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2-(2-(3-(4-(benciloxi)-2-((3-fluorofenil)amino)pirimidin-5-il)isoxazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona (S23, 235 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z (M+H): 536,4

(15)

[Fórmula 329]

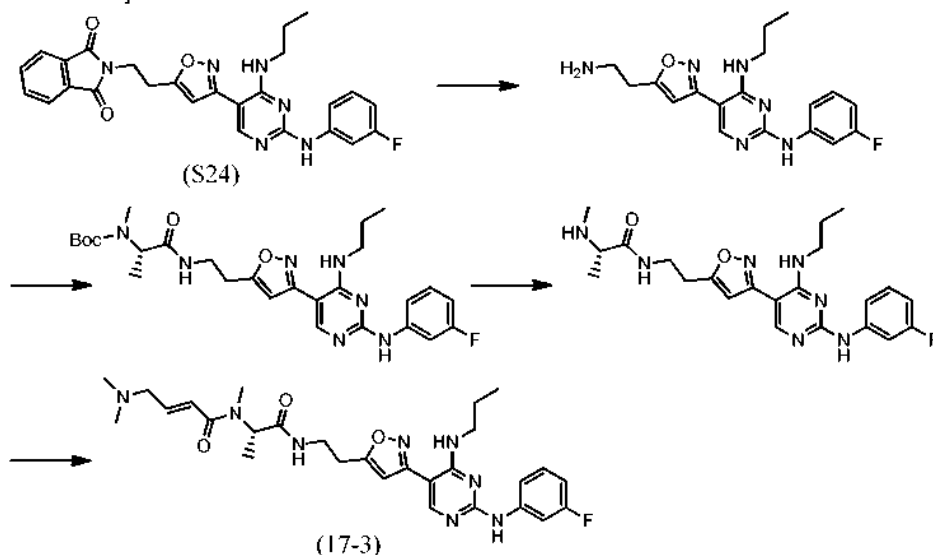


Usando 2-(2-(3-(4-(benciloxi)-2-((3-fluorofenil)amino)pirimidin-5-il)isoxazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona (523), se obtuvo 2-(2-(3-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)isoxazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona (524) de la misma manera que la del Ejemplo 44, (4) a (6).

EM m/z (M+H): 487,5

(16)

[Fórmula 330]



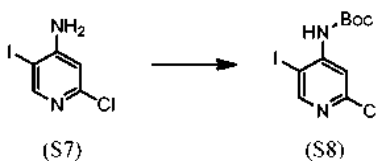
De la misma manera que la del Ejemplo 35, (4) a (7), se obtuvo (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((2-(3-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)isoxazol-5-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida (17-3)* a partir de 2-(2-(3-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)isoxazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona (S24).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,23 (1H, s), 7,97-7,89 (1H, m), 7,85 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,30-7,18 (2H, m), 7,18-7,11 (1H, m), 6,89 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,81-6,66 (2H, m), 6,41-6,31 (2H, m), 5,14 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,73-3,46 (4H, m), 3,10-2,97 (4H, m), 2,94 (3H, s), 2,23 (6H, s), 1,80-1,68 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,6 Hz)

[Ejemplo 63]

(1)

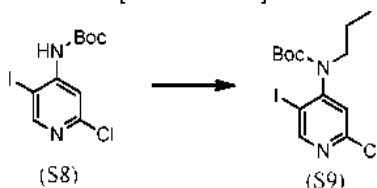
[Fórmula 331]



A una solución de 2-cloro-4-amino-5-yodopiridina (252 mg) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento EP2108641A1 y 4-dimetilaminopiridina (241 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadieron trietilamina (208 μl) y dicarbonato de di-terc-butilo (273 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 20 minutos, y después se agitó durante 2 horas a reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 60 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-cloro-5-yodopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (S8, 239 mg). EM m/z (M+H): 355,0

(2)

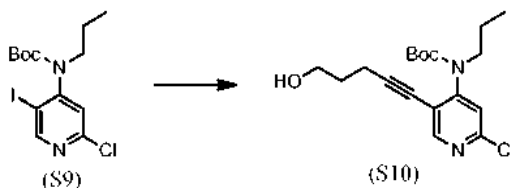
[Fórmula 332]



A una solución de (2-cloro-5-yodopiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (S8, 239 mg) y yoduro de propilo (131 μl) en

N-metilpirrolidona (3 ml), se añadió hidruro sódico (60 % en peso, 80 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 70 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-cloro-5-yodopiridin-4-il)(propil)carbamato de terc-butilo (S9, 155 mg). EM m/z (M+H): 397,1 (3)

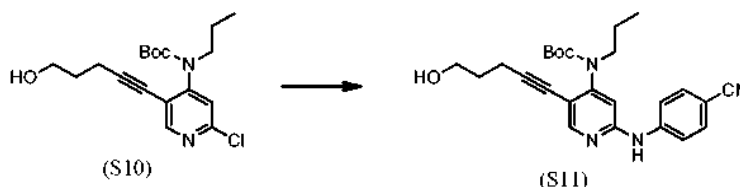
[Fórmula 333]



A una solución de (2-cloro-5-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)piridin-4-il)(propil)carbamato de terc-butilo (S9, 155 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (27 mg) y yoduro de cobre (I) (15 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadieron trietilamina (137 μ l) y 4-butin-1-ol (72 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas y después se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, cloruro de amonio acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente, de 60 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-cloro-5-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)piridin-4-il)(propil)carbamato de terc-butilo (S10, 88 mg). EM m/z (M+H): 353,2

(4)

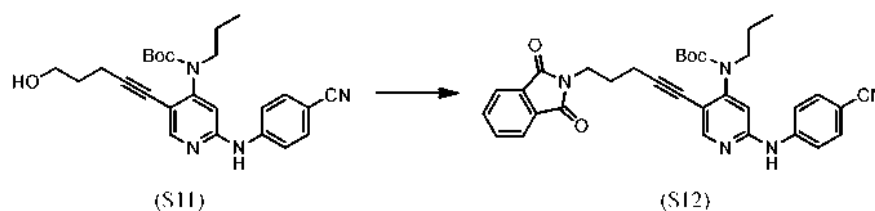
[Fórmula 334]



A (2-cloro-5-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)piridin-4-il)(propil)carbamato de terc-butilo (S10, 88 mg), 4-aminobenzonitrilo (59 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (22 mg), 4,5'-bis(difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno (29 mg) y carbonato de cesio (203 mg), se añadió 1,4-dioxano (2,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 30 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-((4-cianofenil)amino)-5-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)piridin-4-il)(propil)carbamato de terc-butilo (S11, 17 mg). EM m/z (M+H): 435,3

(5)

[Fórmula 335]



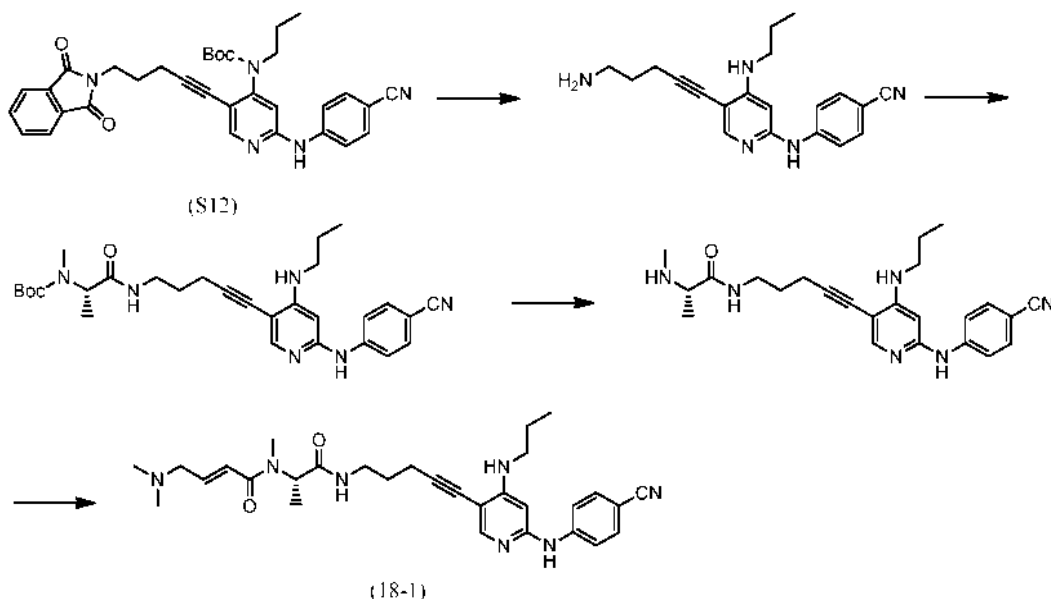
A una solución de (2-((4-cianofenil)amino)-5-(5-hidroxi-1-pentin-1-il)piridin-4-il)(propil)carbamato de terc-butilo

(S11, 17 mg), ftalimida (12 mg) y trifenilfosfina (21 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se añadió una solución 2,2 mol/ml de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (36 μ l) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 40 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (2-((4-cianofenil)amino)-5-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-pentin-1-il)piridin-4-il)(propil)carbamato de terc-butilo (S12, 20 mg).
EM m/z (M+H): 564,4

(6)

10

[Fórmula 336]



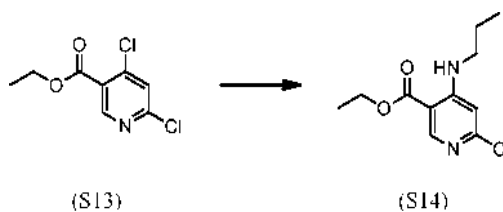
15 De la misma manera que la del Ejemplo 35, (4) a (7), se obtuvo (S,E)-N-(1-((5-(6-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)piridin-3-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (18-1) a partir de (2-((4-cianofenil)amino)-5-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-pentin-1-il)piridin-4-il)(propil)carbamato de terc-butilo (S12).

20 [Ejemplo 64]

(1)

[Fórmula 337]

25

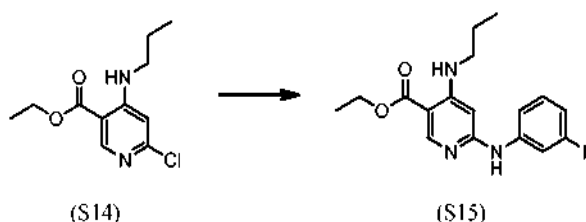


A una solución de 4,6-dicloronicotinato de etilo (S13, 1,0 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento US200549419A1 y N,N-diisopropiltilamina (2,37 ml) en acetonitrilo (10 ml), se añadió propilamina (0,90 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, 90 % de hexano/10 % de acetato de etilo) para obtener 6-cloro-4-(propilamino)nicotinato de etilo (S14, 1,1 g).

35

(2)

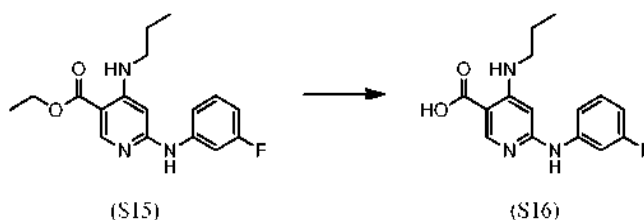
[Fórmula 338]



5 A una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (80 mg) y 4,5'-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno (100 mg) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadieron 6-cloro-4-(propilamino)nicotinato de etilo (S14, 210 mg), 3-fluoroanilina (193 mg) y carbonato de cesio (565 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó de 80 a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración a través de Florisil. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 90 a 60 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 6-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)nicotinato de etilo (S15, 247 mg).

10 EM m/z (M+H): 318,1
(3)

[Fórmula 339]

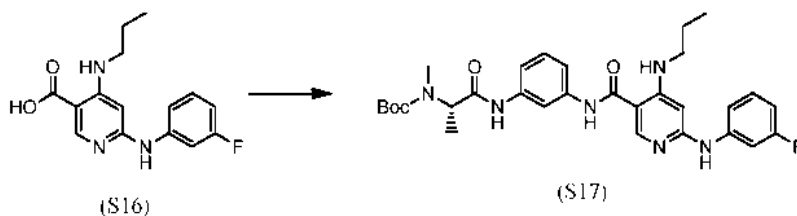


20 A una solución de 6-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)nicotinato de etilo (S15, 247 mg) en etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 2,0 mol/l (0,78 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió hidróxido sódico acuoso 2,0 mol/l (0,39 ml) a 50 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico acuoso 1,0 mol/l a la mezcla de reacción hasta que la mezcla se volvió ácida. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener ácido 6-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)nicotínico (S16, 130 mg).

25 EM m/z (M+H): 290,1
(4)

30

[Fórmula 340]

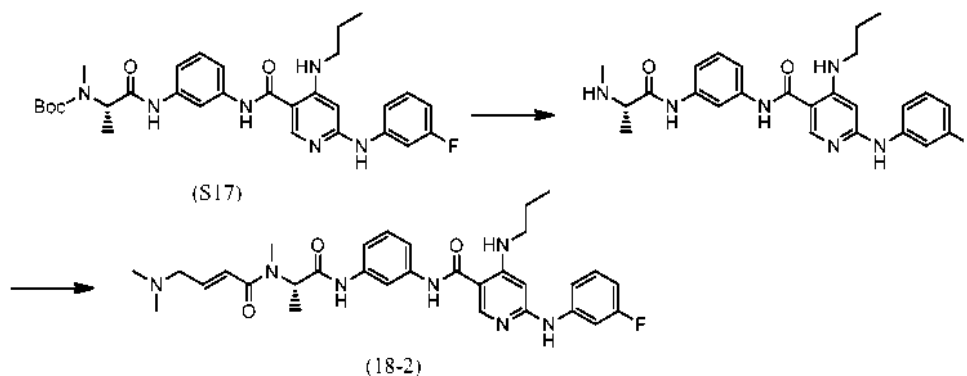


35 A una solución de ácido 6-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)nicotínico (S16, 87 mg), (1-((3-aminofenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (B9, 115 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (115 mg) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (81 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (157 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 75 a 35 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (1-((3-(6-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)nicotinamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (S17, 123 mg).

40 EM m/z (M+H): 565,3

(5)

[Fórmula 341]



5

De la misma manera que la del Ejemplo 35, (6) y (7), se obtuvo (S,E)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-6-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)nicotinamida (18-2) a partir de 1-((3-(6-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)nicotinamido)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (S17).

10

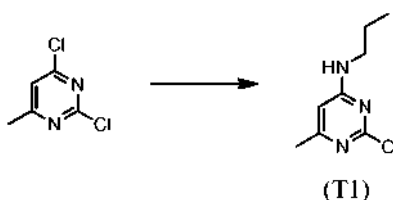
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,73 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,13 (1H, s a), 7,82 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,38-7,16 (5H, m), 7,06-6,94 (2H, m), 6,79-6,72 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,43 (1H, d, $J = 15,2\text{Hz}$), 6,03 (1H, s), 5,31 (1H, c, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,14-3,04 (4H, m), 3,02 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,72-1,64 (2H, m), 1,43 (3H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,00 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$)

15 **[Ejemplo 65]**

(1)

[Fórmula 342]

20



25

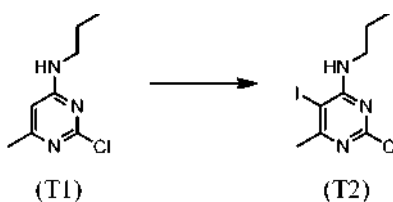
A una solución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (1,00 g) en dimetilsulfóxido (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,07 ml) y propilamina (0,51 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,07 ml) y propilamina (0,51 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 90 a 70 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-cloro-6-metil-N-propilpirimidin-4-amina (T1, 776 mg). EM m/z (M+H): 186,1, 188,1

30

(2)

[Fórmula 343]

35



40

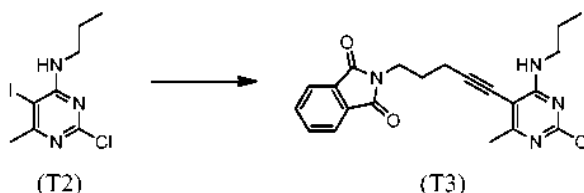
A una suspensión de 2-cloro-6-metil-N-propilpirimidin-4-amina (T1, 200 mg) en ácido acético (4 ml), se añadió N-yodosuccinimida (485 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrogenosulfito sódico acuoso saturado,

hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, 90-75 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-cloro-5-yodo-6-metil-N-propilpirimidin-4-amina (T2, 252 mg).

EM m/z (M+H): 312,0, 314,0

(3)

[Fórmula 344]

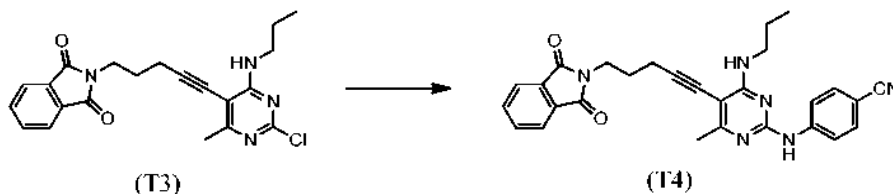


A una solución de 2-cloro-5-yodo-6-metil-N-propilpirimidin-4-amina (T2, 150 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadieron N-(4-pentinil)ftalimida (133 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (34 mg), yoduro de cobre (I) (18 mg) y trietilamina (334 μ l) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 90 a 70 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 2-(5-(2-(2-cloro-4-metil-6-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (T3, 131 mg).

EM m/z (M+H): 397,2, 399,2

(4)

[Fórmula 345]

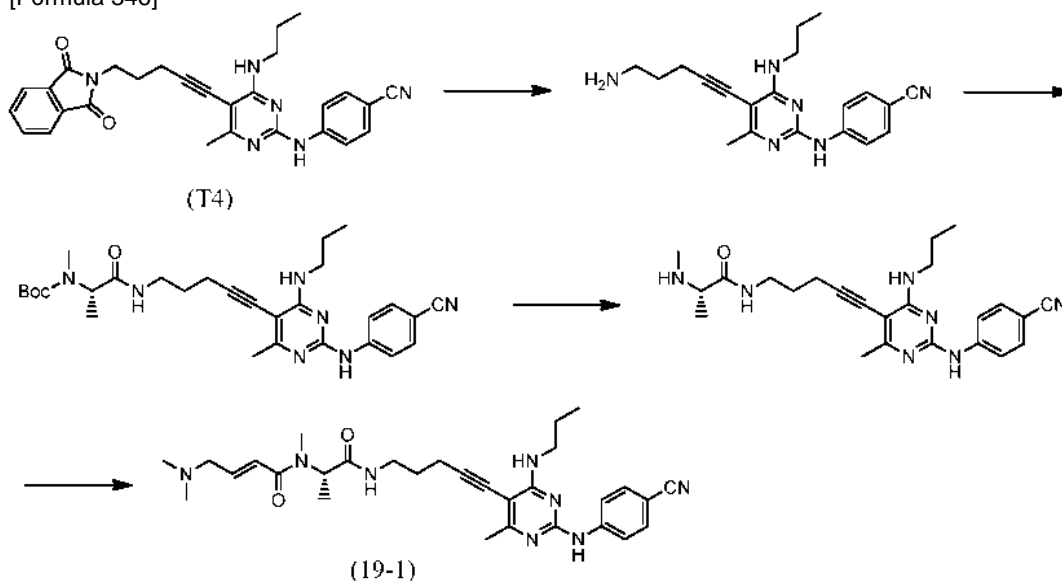


A una solución de 2-(5-(2-(2-cloro-4-metil-6-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)isoindolin-1,3-diona (T3, 65 mg) en 1,4-dioxano (3 ml), se añadieron 4-aminobenzonitrilo (29 mg), carbonato de cesio (133 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (30 mg) y 4,5'-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno (38 mg) a temperatura ambiente, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y después usando un sistema de reacción de microondas, la mezcla se agitó a 160 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 90 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 4-((5-(5-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-metil-6-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (T4, 72 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 479,3

(5)

[Fórmula 346]



Usando 4-((5-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1-pentin-1-il)-4-metil-6-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (T4), se obtuvo (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-metil-6-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (19-1)* de la misma manera que la del Ejemplo 35, (4) a (7).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,77 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,21 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,50 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32-6,22 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,54-3,39 (4H, m), 3,14-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,49 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,37 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,82-1,62 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4Hz)

(6) De la misma manera que la del Ejemplo 65, (1) a (5), se obtuvieron los Compuestos (19-2) a (19-5).

[Tabla 217]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
19-2*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98-7,85 (2H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,48-7,33 (3H, m), 7,32 (1H, s), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,54-6,34 (2H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,59-3,49 (2H, m), 3,42-3,28 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,87-1,62 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4Hz)
19-3*		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,78 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57-7,48 (1H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,45-7,35 (1H, m), 7,33-7,08 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,50-6,36 (3H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,59-3,49 (2H, m), 3,30-3,22 (2H, m), 3,13-3,08 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,36-2,28 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,83-1,54 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4Hz)
19-4*		EM m/z (M+H): 641,4, 643,4

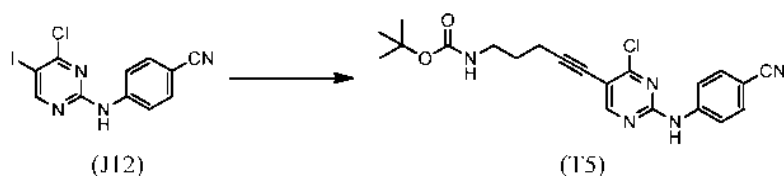
19-5*		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,86 (1H, dt, J = 12,2, 2,3Hz), 7,24-7,15 (1H, m), 7,10-7,04 (1H, m), 7,02-6,88 (2H, m), 6,70-6,60 (1H, m), 6,60-6,47 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,22-6,07 (1H, m), 5,24-5,12 (1H, m), 3,55-3,37 (4H, m), 3,13-3,08 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,53-2,45 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,80-1,64 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>
-------	--	--

[Ejemplo 66]

(1)

5

[Fórmula 347]

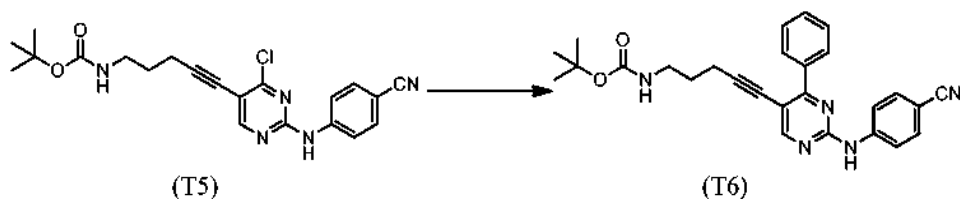


10 A una solución de 4-((4-cloro-5-yodopirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (J12, 100 mg) y (4-pentini)lcarbamato de
 15 terc-butilo (77 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg), trietilamina (195 µl) y yoduro de cobre (I) (11 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato
 20 de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material sólido obtenido se lavó con una mezcla de hexano y acetato de etilo (5:1), y después se secó al aire para obtener (5-(4-cloro-2-((4-cianofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato de terc-butilo (T5, 73 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 412,4, 414,2

(2)

[Fórmula 348]

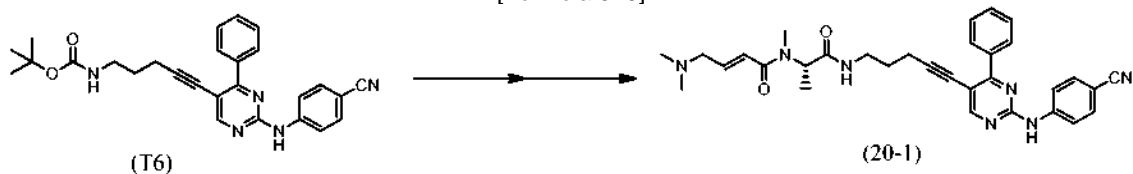


25 A una solución de (5-(4-cloro-2-((4-cianofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato de terc-butilo (T5, 30 mg) en 1,4-dioxano (146 µl), se añadieron carbonato sódico acuoso 1,0 mol/l (146 µl), ácido fenilborónico (10 mg), trifenilfosfina (2 mg) y acetato de paladio (II) (1 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron agua y acetato
 30 de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 90 a 55 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-fenilpirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato de terc-butilo (T6, 31 mg).

EM m/z (M+H): 454,3

(3)

[Fórmula 349]



40

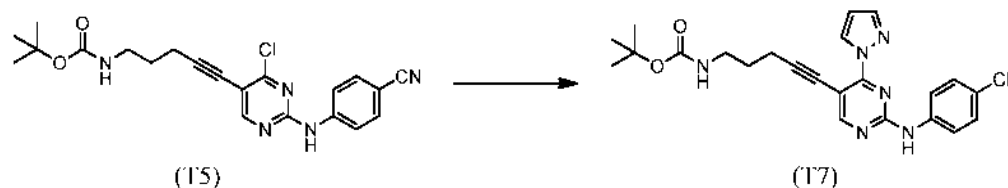
De la misma manera que la del Ejemplo 54, (4) a (6) y el Ejemplo 35, (7), se obtuvo (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-fenilpirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (20-1)* a partir de (5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-fenilpirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato de terc-butilo (T6).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,57 (1H, s), 8,12-8,05 (2H, m), 7,83 (2H, d, J = 10,9Hz), 7,62 (2H, d, J = 10,9Hz), 7,55-7,45 (4H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,55-6,45 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,16 (1H, c, J = 6,9Hz), 3,40-3,17 (2H, m), 3,13-3,06 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,82-1,68 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,9Hz)

[Ejemplo 67]

10 (1)

[Fórmula 350]



15 A una solución de (5-(4-cloro-2-((4-cianofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato de terc-butilo (T5, 30 mg) y pirazol (7 mg) en N-metilpirrolidona (1 ml), se añadió carbonato de cesio (71 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 90 a 20

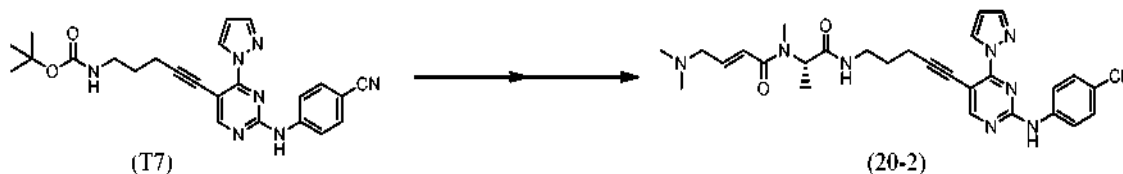
40 % de hexano en acetato de etilo) para obtener (5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato de terc-butilo (T7, 20 mg).

EM m/z (M+H): 444,3

(2)

25

[Fórmula 351]



30 De la misma manera que la del Ejemplo 54, (4) a (6) y el Ejemplo 35, (7), se obtuvo (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (20-2) a partir de (5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato de 35

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,67-8,60 (2H, m), 7,88-7,83 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,62-7,59 (1H, m), 6,89 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,80-6,67 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,6, 1,0Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,54-3,32 (2H, m), 3,07 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,52 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,25 (6H, s), 1,93-1,72 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz)

[Ejemplo 68]

40

Usando (5-(4-cloro-2-((4-cianofenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)carbamato de terc-butilo (T5), se obtuvieron los Compuestos (20-3) y (20-4) de la misma manera que la del Ejemplo 67.

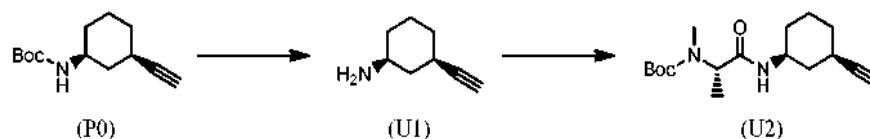
[Tabla 218]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
20-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,73 (1H, s), 8,03 (2H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,70-7,62 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,9Hz), 6,90 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68-6,57 (1H, m), 6,39 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,17 (1H, c, J = 6,9Hz), 3,54-3,33 (2H, m), 3,08 (2H, d, J = 6,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,50 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,25 (6H, s), 1,88-1,75 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,9Hz)
20-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 9,32 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,79 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,69-7,60 (3H, m), 7,00-6,83 (1H, m), 6,70-6,60 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,16 (1H, c, J = 6,9Hz), 3,51-3,28 (2H, m), 3,12-3,06 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,52 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,90-1,75 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,9Hz)

[Ejemplo 69]

5 (1)

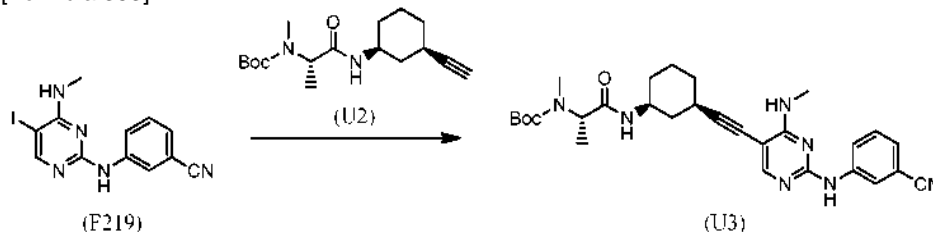
[Fórmula 352]



10 A ((1S,3R)-3-etinilciclohexil)carbamato de terc-butilo (P0, 1,4 g), se añadió una solución 4,0 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de (1S,3R)-3-etinilciclohexanoamina (U1) en forma de un sólido de color blanco. Al clorhidrato de (1S,3R)-3-etinilciclohexanoamina (U1) obtenido anteriormente, N-Boc-N-metil-L-alanina (1,9 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,8 g) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,28 g), se añadieron N,N-dimetilformamida (16 ml) y N,N-diisopropiletilamina (5,4 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica y los extractos se combinaron, se lavaron sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 88 a 50 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((S)-1-(((1S,3R)-3-etinilciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo oleoso (U2, 2,0 g).

25 (2)

[Fórmula 353]

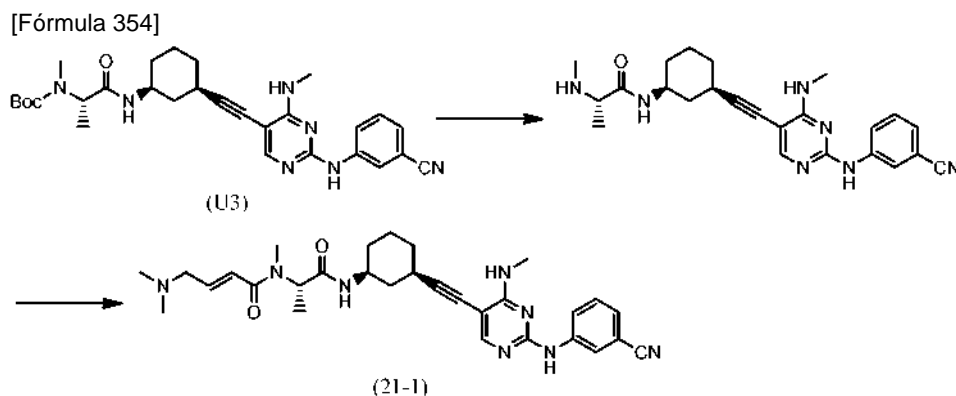


30 A 3-((5-yodo-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo (F219, 30 mg), ((S)-1-(((1S,3R)-3-etinilciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (U2, 39,5 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,96 mg) y yoduro de cobre (I) (3,24 mg), se añadieron N,N-dimetilformamida (1 ml) y trietilamina (59 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (eluyente, de 84 a 25 % de hexano en acetato de etilo) para obtener ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (U3, 27,4 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 532,4

5 (3)



10 Usando ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (U3), se obtuvo (E)-N-(((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (21-1) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (6) y (7).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,33 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,66-7,61 (1H, m), 7,40-7,32 (2H, m), 7,27-7,21 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,43-6,35 (1H, m), 5,50-5,43 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,77-3,68 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,10 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,98 (3H, s), 2,66-2,56 (1H, m), 2,43-2,27 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,07-1,98 (1H, m), 1,88-1,78 (2H, m), 1,44-1,24 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,14-1,04 (1H, m)

(4) De la misma manera que la del Ejemplo 69, (1), Se obtuvieron los Intermedios (U4) y (U5).

20

[Tabla 219]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
U4		-
U5		-

(5) De la misma manera que la del Ejemplo 69, (2), Se obtuvieron los Intermedios (U6) a (U56).

[Tabla 220]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
U6		EM m/z (M+H): 529,4
U7		EM m/z (M+H): 534,3
U8		EM m/z (M+H): 525,2

ES 2 657 955 T3

U9		EM m/z (M+H): 549,4
U10		EM m/z (M+H): 549,4
U11		EM m/z (M+H): 549,4
U12		EM m/z (M+H): 599,5

[Tabla 221]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
U13		EM m/z (M+H): 549,4
U14		EM m/z (M+H): 549,4
U15		EM m/z (M+H): 549,5
U16		EM m/z (M+H): 532,4
U17		EM m/z (M+H): 561,4

U18		EM m/z (M+H): 543,4
U19		EM m/z (M+H): 552,4
U20		EM m/z (M+H): 576,4
U21		EM m/z (M+H): 510,4

[Tabla 222]

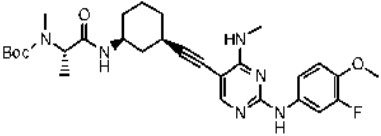
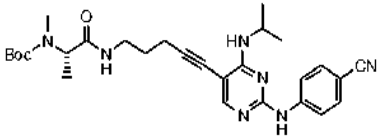
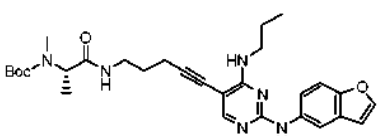
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
U22		EM m/z (M+H): 524,4
U23		EM m/z (M+H): 540,4
U24		EM m/z (M+H): 547,4
U25		EM m/z (M+H): 554,4
U26		EM m/z (M+H): 561,4
U27		EM m/z (M+H): 554,4

ES 2 657 955 T3

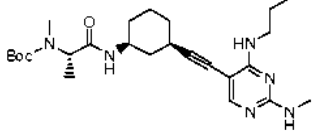
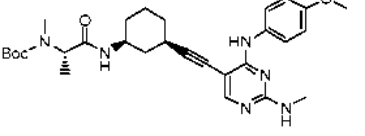
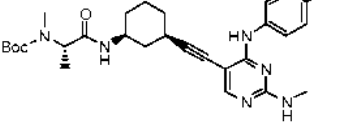
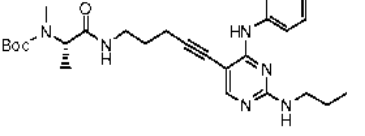
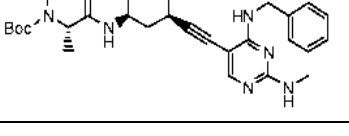
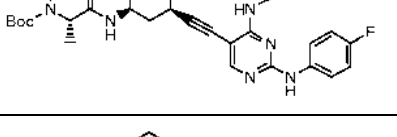
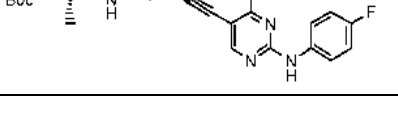
U28		EM m/z (M+H): 607,4
U29		EM m/z (M+H): 607,4
U30		EM m/z (M+H): 607,4

[Tabla 223]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
U31		EM m/z (M+H): 607,4
U32		EM m/z (M+H): 539,4
U33		EM m/z (M+H): 546,4
U34		EM m/z (M+H): 551,4
U35		EM m/z (M+H): 553,4
U36		EM m/z (M+H): 560,4

U37		EM m/z (M+H): 555,4
U38		EM m/z (M+H): 520,4
U39		-

[Tabla 224]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
U40		EM m/z (M+H): 473,4
U41		EM m/z (M+H): 537,4
U42		EM m/z (M+H): 525,4
U43		EM m/z (M+H): 525,4
U44		EM m/z (M-H): 519,5
U45		EM m/z (M+H): 553,5
U46		EM m/z (M+H): 525,4

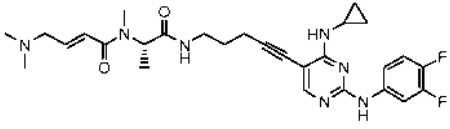
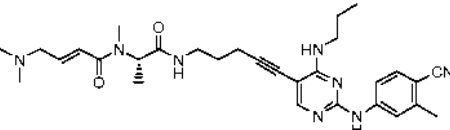
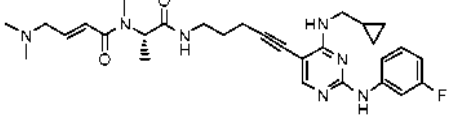
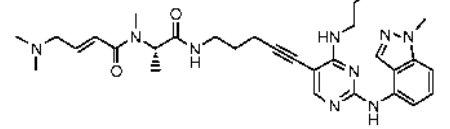
U47		EM m/z (M+H): 527,4
U48		EM m/z (M+H): 497,4
U49		EM m/z (M-H): 539,4

[Tabla 225]

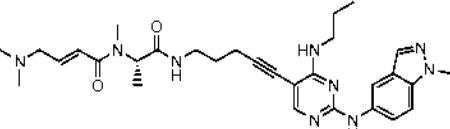
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
U50		EM m/z (M+H): 504,4
U51		EM m/z (M+H): 551,5
U52		EM m/z (M+H): 558,5
U53		EM m/z (M+H): 497,4
U54		EM m/z (M+H): 539,5
U55		EM m/z (M+H): 539,5
U56		EM m/z (M+H): 485,4

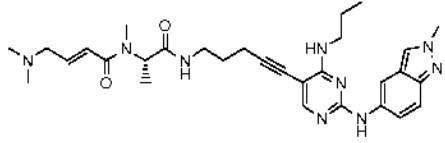
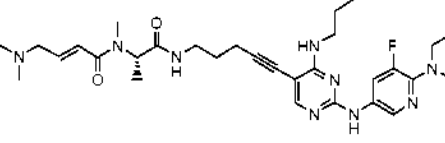
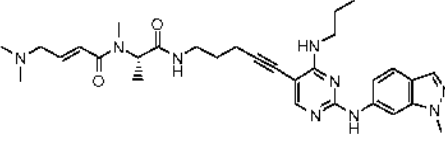
(6) De la misma manera que la del Ejemplo 69, (3), se obtuvieron los Compuestos (21-2) a (21-52).

[Tabla 226]

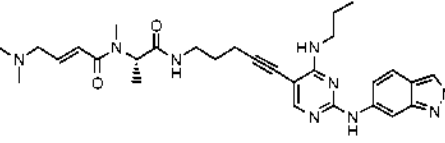
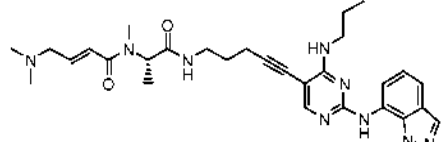
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-2		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,24 (1H, ddd, J = 13,8, 7,2, 2,4Hz), 7,96 (1H, s), 7,12-6,88 (4H, m), 6,57-6,48 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,29 (1H, s), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6,4Hz), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,90-2,80 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,68 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,95-0,85 (2H, m), 0,79-0,68 (2H, m)
21-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,57-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,57-6,48 (1H, m), 6,47-6,34 (2H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,55-3,38 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,80-1,67 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
21-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, dt, J = 11,9, 2,0Hz), 7,35-7,07 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,67 (1H, dt, J = 8,3, 2,0Hz), 6,62-6,52 (1H, m), 6,48-6,37 (1H, m), 6,32-6,20 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,50-3,36 (4H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,83-1,70 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,01-0,83 (1H, m), 0,59-0,49 (2H, m), 0,37-0,28 (2H, m)
21-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,09-7,99 (3H, m), 7,41-7,32 (1H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,95 (1H, dt, J = 14,9, 5,9Hz), 6,57-6,48 (1H, m), 6,47-6,38 (1H, m), 6,29-6,21 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,07 (3H, s), 3,58-3,40 (4H, m), 3,14-3,06 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,50-2,40 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,82-1,63 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4Hz)

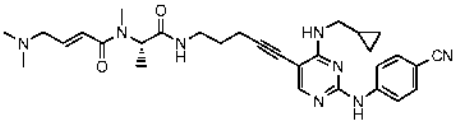
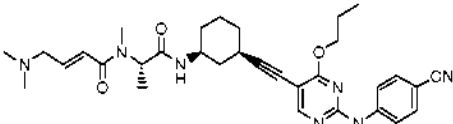
[Tabla 227]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,15 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,97 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 6,9, 2,0Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,09-7,02 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,59-6,49 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,23-6,12 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,06 (3H, s), 3,45-3,38 (4H, m), 3,13-3,06 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,50-2,39 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,85-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)

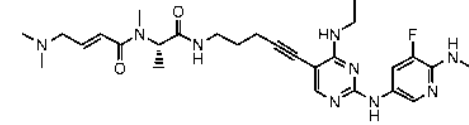
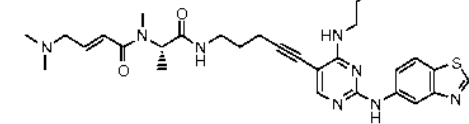
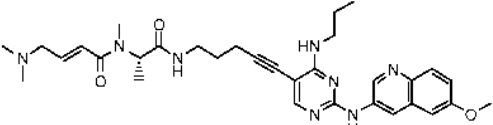
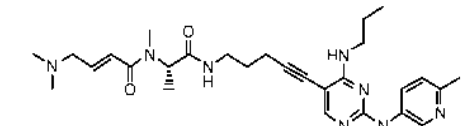
21-7		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,14 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,24 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 7,02-6,87 (2H, m), 6,58-6,48 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,20-6,11 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,2Hz), 4,19 (3H, s), 3,55-3,37 (4H, m), 3,13-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,50-2,37 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,80-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>
21-8		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (1H, dd, J = 15,0, 2,0Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,95 (1H, s), 7,74-7,61 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68-6,54 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,35-6,25 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,90-3,81 (4H, m), 3,52-3,40 (4H, m), 3,40-3,32 (4H, m), 3,14-3,06 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,50-2,38 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,82-1,63 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>
21-9		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,31 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,35-7,28 (1H, m), 7,01-6,87 (2H, m), 6,62-6,51 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,30-6,20 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 6,9Hz), 4,04 (3H, s), 3,65-3,54 (2H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,13-3,06 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,84-1,68 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>

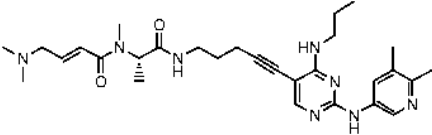
[Tabla 228]

21-10		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,16-7,07 (2H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,48 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,17-6,04 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,1Hz), 4,17 (3H, s), 3,60-3,50 (2H, m), 3,48-3,38 (2H, m), 3,12-3,06 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,27 (6H, s), 1,83-1,66 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>
21-11		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,6, 7,6Hz), 6,98-6,86 (2H, m), 6,57-6,46 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,17-6,06 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,13 (3H, s), 3,47-3,35 (2H, m), 3,22-3,12 (2H, m), 3,12-3,05 (2H, m), 2,97 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,78-1,66 (2H, m), 1,50-1,37 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,75 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>

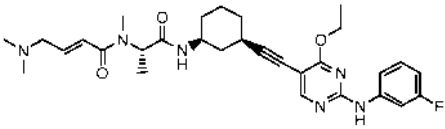
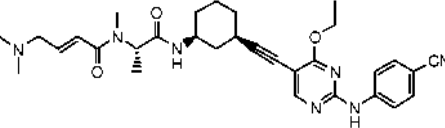
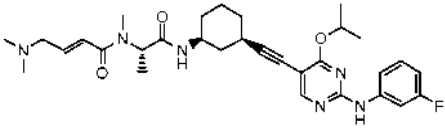
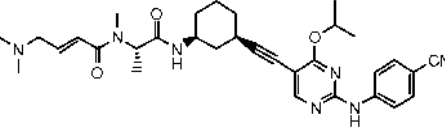
21-12		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,64-7,52 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,65-6,56 (1H, m), 6,48-6,36 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,51-3,36 (4H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,83-1,69 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,29-1,16 (1H, m), 0,60-0,50 (2H, m), 0,37-0,27 (2H, m)</p>
21-13		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,22 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,30-7,27 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,31-6,24 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,35 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,78-3,70 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,65-2,56 (1H, m), 2,32-2,26 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,04-1,96 (1H, m), 1,93-1,82 (2H, m), 1,86-1,78 (2H, m), 1,48-1,25 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,14-1,05 (1H, m), 1,09 (3H, t, J = 8,9Hz)</p>

[Tabla 229]

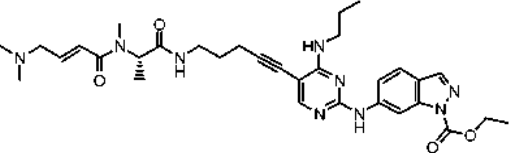
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-14		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98-7,85 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,80-6,73 (1H, m), 6,56-6,46 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,22-6,12 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,47-4,35 (1H, m), 3,52-3,37 (4H, m), 3,15-3,06 (2H, m), 3,03 (3H, d, J = 5,0Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,27 (6H, s), 1,85-1,58 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
21-15		<p>EM m/z (M+H): 563,4</p>
21-16		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,75-8,68 (2H, m), 8,02 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,34-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 9,2, 2,6Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,6Hz), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,48 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,42-6,32 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,1Hz), 3,93 (3H, s), 3,62-3,51 (2H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 3,13-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,85-1,68 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>
21-17		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,62 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,6, 2,6Hz), 7,95 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,99-6,93 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,57-6,47 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,25-6,15 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,53-3,38 (4H, m), 3,14-3,06 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,62 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>

21-18	 <p>The chemical structure of compound 21-18 is a complex molecule. It features a central pyrimidine ring system. Attached to this ring are: a propylamino group (-NH-CH2-CH2-CH3), a 2,6-dimethylphenylamino group (-NH-C6H3(CH3)2), and a propargyl group (-CH2-C≡CH). The propargyl group is further connected to a chain containing a chiral center (marked with a wedge bond), a carbonyl group (-C(=O)-), and a dimethylamino group (-N(CH3)2). The chain also includes a trans-alkene and a methyl group.</p>	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,45 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,94 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,00-6,87 (2H, m), 6,58-6,47 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,25-6,15 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,57-3,38 (4H, m), 3,12-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,52-2,38 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,27 (6H, s), 1,83-1,63 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)
-------	---	---

[Tabla 230]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-19		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,20 (1H, s), 7,72-7,65 (1H, m), 7,28-7,21 (1H, m), 7,14-7,09 (1H, m), 7,12-7,09 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,72 (1H, td, J = 8,1, 2,2Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,28-6,23 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,47 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,72 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,65-2,57 (1H, m), 2,32-2,26 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,06-1,96 (1H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37-1,26 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,14-1,04 (1H, m)
21-20		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,23 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,34-7,31 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32-6,25 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,46 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,70 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,65-2,58 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,05-1,96 (1H, m), 1,87-1,78 (2H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,38-1,25 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,14-1,04 (1H, m)
21-21		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,18 (1H, s), 7,72-7,65 (1H, m), 7,28-7,19 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,72 (1H, td, J = 8,3, 2,2Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,29-6,21 (1H, m), 5,38-5,30 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,70 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,64-2,56 (1H, m), 2,32-2,25 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,06-1,96 (1H, m), 1,86-1,74 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 6,6Hz), 1,39-1,25 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,14-1,04 (1H, m)
21-22		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,21 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,30-6,23 (1H, m), 5,37-5,28 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,79-3,69 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,64-2,57 (1H, m), 2,32-2,26 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,95 (1H, m), 1,87-1,77 (2H, m), 1,43 (6H, d, J = 5,9Hz), 1,39-1,31 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,14-1,04 (1H, m)

[Tabla 231]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-23		EM m/z (M+H): 618,5

21-24		EM m/z (M+H): 618,5
21-25		EM m/z (M+H): 618,5
21-26		-
21-27		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,82-7,74 (1H, m), 7,31-7,25 (1H, m), 7,27-7,21 (1H, m), 7,14-7,09 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,72-6,64 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,37-6,31 (1H, m), 5,43-5,35 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,68 (1H, m), 3,61-3,50 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,66-2,57 (1H, m), 2,34-2,27 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,07-1,95 (1H, m), 1,88-1,78 (2H, m), 1,41-1,27 (3H, m), 1,33 (3H, t, J = 6,3Hz), 1,32 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16-1,05 (1H, m)
21-28		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,62-7,57 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,40-6,35 (1H, m), 5,47-5,41 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,70 (1H, m), 3,59-3,49 (2H, m), 3,18 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,01 (3H, s), 2,68-2,58 (1H, m), 2,36-2,28 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,08-1,96 (1H, m), 1,89-1,77 (2H, m), 1,47-1,24 (3H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,30 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,15-1,05 (1H, m)

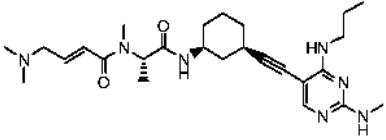
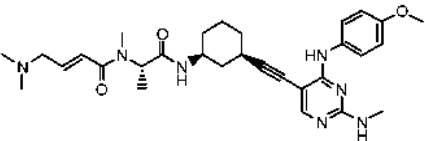
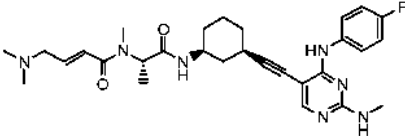
[Tabla 232]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-29		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,15-8,08 (1H, m), 7,97 (1H, s), 7,37-7,33 (1H, m), 7,25-7,16 (1H, m), 7,12-7,05 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, td, J = 8,3, 2,2Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,35-6,28 (1H, m), 5,61-5,57 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 6,9Hz), 3,78-3,68 (1H, m), 3,21 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,99 (3H, s), 2,88-2,81 (1H, m), 2,67-2,56 (1H, m), 2,36 (6H, s), 2,36-2,26 (1H, m), 2,03-1,95 (1H, m), 1,87-1,79 (2H, m), 1,47-1,28 (3H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,14-1,05 (1H, m), 0,98-0,88 (2H, m), 0,70-0,63 (2H, m)

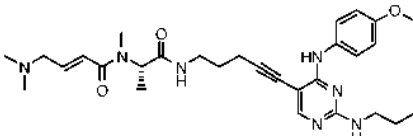
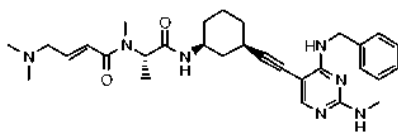
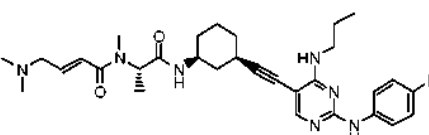
21-30		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,82-7,74 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,25-7,17 (1H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, td, J = 8,3, 2,0Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,35-6,28 (1H, m), 5,25-5,18 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,34-4,23 (1H, m), 3,79-3,69 (1H, m), 3,21 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,68-2,58 (1H, m), 2,38-2,27 (1H, m), 2,36 (6H, s), 2,05-1,97 (1H, m), 1,89-1,77 (2H, m), 1,47-1,24 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,30 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,15-1,05 (1H, m)
21-31		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,66-7,63 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,41-6,35 (1H, m), 5,29-5,24 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,32-4,20 (1H, m), 3,79-3,70 (1H, m), 3,19 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,66-2,58 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,05-1,97 (1H, m), 1,88-1,79 (2H, m), 1,47-1,27 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,6Hz), 1,14-1,04 (1H, m)
21-32		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,94 (1H, s), 7,77-7,70 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 6,97-6,87 (1H, m), 6,94-6,85 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,37-6,30 (1H, m), 5,43-5,35 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,87 (3H, s), 3,76-3,67 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,07 (3H, d, J = 5,3Hz), 2,98 (3H, s), 2,64-2,56 (1H, m), 2,43-2,29 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,09-1,98 (1H, m), 1,90-1,78 (2H, m), 1,43-1,24 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,15-1,02 (1H, m)

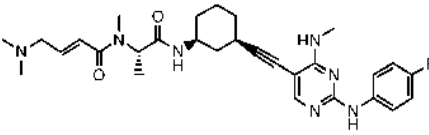
[Tabla 233]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-33		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,98 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,49-7,46 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,59-6,54 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,88-5,83 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,38-4,28 (1H, m), 3,46-3,39 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,29 (6H, s), 1,80-1,72 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,32 (6H, d, J = 6,6Hz)
21-34		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,02 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,95 (1H, t, J = 2,3Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,53 (1H, s), 7,39 (2H, d, J = 2,6Hz), 6,93 (1H, dt, J = 15,1, 6,0Hz), 6,79 (1H, s), 6,71 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 15,1Hz), 6,17 (1H, t, J = 5,9Hz), 5,19 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,54-3,37 (4H, m), 3,10 (2H, d, J = 6,0Hz), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,82-1,62 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,2Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)

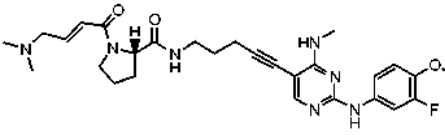
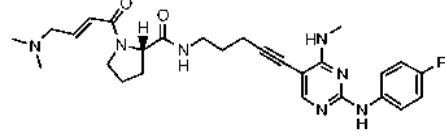
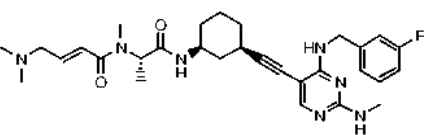
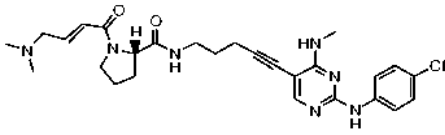
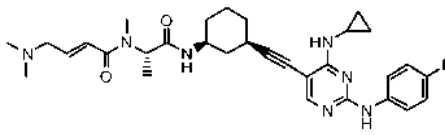
21-35		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,87 (1H, s), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,25 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,32-5,20 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,88-4,77 (1H, m), 3,81-3,63 (1H, m), 3,47-3,34 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,02-2,90 (6H, m), 2,67-2,53 (1H, m), 2,33-2,19 (7H, m), 2,07-1,95 (1H, m), 1,89-1,74 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 1,40-1,18 (6H, m), 1,14-1,02 (1H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz)
21-36		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,01 (1H, s), 7,54 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,05 (1H, s), 6,98-6,84 (3H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,31 (1H, d, J = 7,3Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,08-4,96 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,80-3,68 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,01-2,92 (6H, m), 2,72-2,59 (1H, m), 2,39-2,17 (7H, m), 2,10-1,77 (3H, m), 1,48-1,25 (6H, m), 1,18-1,02 (1H, m)
21-37		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,03 (1H, s), 7,67-7,55 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,09-6,99 (2H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,31 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,10-5,00 (1H, m), 3,87-3,68 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,02-2,91 (6H, m), 2,72-2,58 (1H, m), 2,42-2,23 (7H, m), 2,12-1,75 (3H, m), 1,51-1,20 (6H, m), 1,18-1,04 (1H, m)

[Tabla 234]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-38		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,01 (1H, s), 7,66-7,53 (3H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 6,6Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,2Hz), 6,56-6,47 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,04-4,93 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,50-3,38 (2H, m), 3,37-3,26 (2H, m), 3,09 (2H, d, J = 6,6Hz), 2,97 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,84-1,69 (2H, m), 1,63-1,51 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,6Hz), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz)
21-39		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,91 (1H, s), 7,41-7,22 (5H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,25 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,66-5,55 (1H, m), 5,13 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,02-4,89 (1H, m), 4,72-4,64 (2H, m), 3,81-3,62 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,03-2,85 (6H, m), 2,66-2,48 (1H, m), 2,32-2,16 (7H, m), 2,12-1,70 (3H, m), 1,45-1,16 (6H, m), 1,14-0,85 (1H, m)
21-40		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,94 (1H, s), 7,59-7,53 (2H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 7,04-6,95 (2H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,37-6,31 (1H, m), 5,47-5,39 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,78-3,68 (1H, m), 3,48-3,40 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,66-2,56 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,96 (1H, m), 1,89-1,77 (2H, m), 1,74-1,61 (2H, m), 1,45-1,25 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,16-1,02 (1H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,3Hz)

21-41		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,60-7,54 (2H, m), 7,04-6,96 (2H, m), 6,97-6,87 (1H, m), 6,96-6,91 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,34-6,27 (1H, m), 5,40-5,35 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,76-3,68 (1H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,06 (3H, d, J = 5,3Hz), 2,98 (3H, s), 2,65-2,56 (1H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,98 (1H, m), 1,88-1,78 (2H, m), 1,40-1,28 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,15-1,04 (1H, m)</p>
-------	---	--

[Tabla 235]

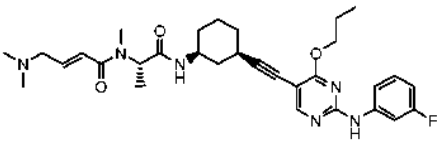
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-42		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,92 (1H, s), 7,78 (1H, dd, J = 14,2, 2,3Hz), 7,49 (1H, t, J = 5,9Hz), 7,17 (1H, s a), 7,11-7,08 (1H, m), 7,01-6,86 (2H, m), 6,36-6,30 (2H, m), 4,68 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,87 (3H, s), 3,68 (1H, dt, J = 9,1, 2,4Hz), 3,55-3,41 (3H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,07 (3H, d, J = 4,6Hz), 2,48-2,43 (3H, m), 2,26 (6H, s), 1,96 (3H, s a), 1,78-1,73 (2H, m)</p>
21-43		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,63-7,55 (2H, m), 7,49 (1H, t, J = 5,9Hz), 7,30 (1H, s a), 7,03-6,91 (3H, m), 6,35-6,28 (2H, m), 4,68 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,71-3,64 (1H, m), 3,56-3,38 (3H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,05 (3H, d, J = 5,1Hz), 2,48-2,43 (3H, m), 2,26 (6H, s), 2,10 (3H, s a), 1,78-1,73 (2H, m)</p>
21-44		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,93 (1H, s), 7,36-7,23 (1H, m), 7,15-7,00 (2H, m), 7,00-6,85 (2H, m), 6,40 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,27 (1H, d, J = 7,9Hz), 5,70-5,55 (1H, m), 5,13 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,00-4,86 (1H, m), 4,74-4,62 (2H, m), 3,78-3,61 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,01-2,86 (6H, m), 2,67-2,51 (1H, m), 2,34-2,19 (7H, m), 2,08-1,71 (3H, m), 1,49-1,19 (6H, m), 1,15-0,97 (1H, m)</p>
21-45		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,71 (1H, s a), 7,56 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,51 (1H, t, J = 5,9Hz), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,54 (1H, s a), 6,33 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,69 (1H, d, J = 6,6Hz), 3,72-3,65 (1H, m), 3,59-3,36 (3H, m), 3,12-3,07 (5H, m), 2,49-2,26 (3H, m), 2,26 (6H, s), 1,97 (3H, s a), 1,80-1,71 (2H, m)</p>
21-46		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,69-7,63 (2H, m), 7,04-6,98 (1H, m), 7,03-6,95 (2H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,33-6,26 (1H, m), 5,53-5,50 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,68 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,85-2,77 (1H, m), 2,64-2,55 (1H, m), 2,31-2,24 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,95 (1H, m), 1,88-1,75 (2H, m), 1,41-1,24 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,15-1,02 (1H, m), 0,92-0,84 (2H, m), 0,67-0,59 (2H, m)</p>

[Tabla 236]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-47		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,74 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,87-7,84 (1H, m), 7,59-7,53 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 7,6, 7,6Hz), 7,27-7,22 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,53-6,45 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,65-5,62 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,69 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,87-2,80 (1H, m), 2,65-2,56 (1H, m), 2,37-2,28 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,06-1,95 (1H, m), 1,89-1,76 (2H, m), 1,42-1,22 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,14-1,07 (1H, m), 1,05-0,97 (2H, m), 0,74-0,65 (2H, m)
21-48		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,01 (1H, s), 7,69-7,55 (3H, m), 6,99-6,81 (3H, m), 6,57-6,49 (1H, m), 6,41 (1H, dt, J = 15,2, 1,3Hz), 5,18 (1H, c, J = 6,8Hz), 5,11-4,98 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,52-3,38 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,01-2,89 (6H, m), 2,47 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (6H, s), 1,87-1,62 (2H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,8Hz)
21-49		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,20 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,95 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,6, 2,0Hz), 7,14-7,05 (1H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,61-6,51 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,34-6,24 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,90 (3H, s), 3,52-3,39 (2H, m), 3,15-3,06 (5H, m), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,68 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,0Hz)
21-50		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,35 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,31 (1H, s), 7,01-6,84 (2H, m), 6,64-6,54 (1H, m), 6,48-6,38 (2H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 3,52-3,41 (2H, m), 3,17 (3H, d, J = 5,3Hz), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 3,01 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,83-1,70 (2H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,0Hz)

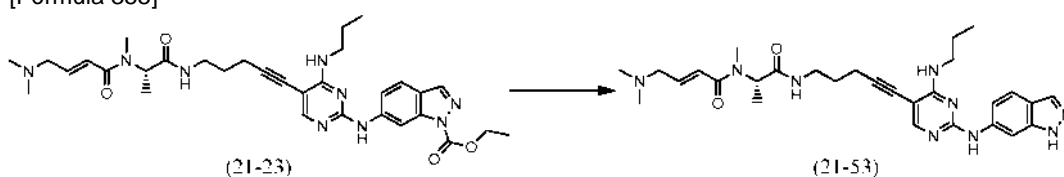
[Tabla 237]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
21-51		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,94 (1H, s), 7,61-7,55 (2H, m), 7,04-6,96 (2H, m), 6,98-6,94 (1H, m), 6,98-6,89 (1H, m), 6,57-6,51 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,28-6,22 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,51-3,38 (2H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,07 (3H, d, J = 5,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,27 (6H, s), 1,77-1,69 (2H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0Hz)

<p>21-52</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,19 (1H, s), 7,72-7,66 (1H, m), 7,28-7,21 (1H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 7,14-7,09 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,72 (1H, td, J = 8,3, 2,0Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,29-6,22 (1H, m), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,36 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,79-3,70 (1H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,65-2,56 (1H, m), 2,32-2,25 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,03-1,96 (1H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,86-1,77 (2H, m), 1,38-1,26 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,10-1,03 (1H, m), 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz)</p>
--------------	---	---

(7)

[Fórmula 355]



5

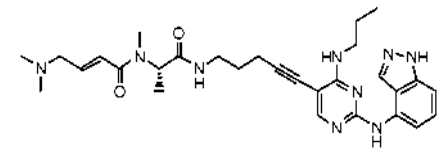
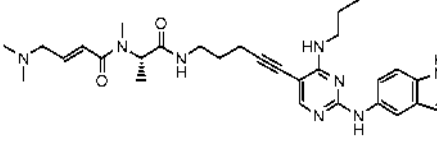
A 6-((5-(5-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanoamido)-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)-1H-indazol-1-carboxilato de (S,E)-etilo (21-23, 17,3 mg), se añadieron tetrahidrofurano (1,0 ml) e hidróxido de litio acuoso 1,0 mol/l (1,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 100 a 90 % de acetato de etilo en metanol) para obtener (S,E)-N-(1-((5-(2-((1H-indazol-6-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida (21-53, 9,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,6-10,2 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,03-7,92 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,50-7,40 (1H, m), 7,17-7,05 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,78-6,64 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,26-6,12 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,57-3,38 (4H, m), 3,16-3,08 (2H, m), 3,01 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28 (6H, s), 1,83-1,65 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)

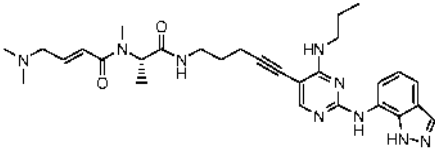
15

(8) Usando los Compuestos (21-24) a (21-26), se obtuvieron los Compuestos (21-54) a (21-56) de la misma manera que la del Ejemplo 69, (7).

20

[Tabla 238]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
<p>21-54</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,9-10,6 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,04 (1H, s), 7,82-7,68 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 7,9Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,62-6,50 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32-6,20 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,59-3,40 (4H, m), 3,16-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,28 (6H, s), 1,85-1,58 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>
<p>21-55</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,5-10,0 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,48-7,37 (2H, m), 7,16-7,05 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,63-6,50 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,25-6,08 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,65-3,37 (4H, m), 3,14-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,85-1,61 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>

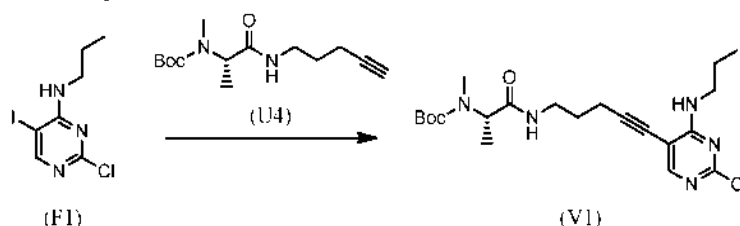
21-56		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 12,7-12,3 (1H, m), 8,06 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,52-7,43 (1H, m), 7,37-7,29 (1H, m), 7,12-7,03 (2H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,70-6,58 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32-6,24 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,53-3,35 (4H, m), 3,15-3,05 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,85-1,58 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,4Hz)
-------	---	---

[Ejemplo 70]

(1)

5

[Fórmula 356]

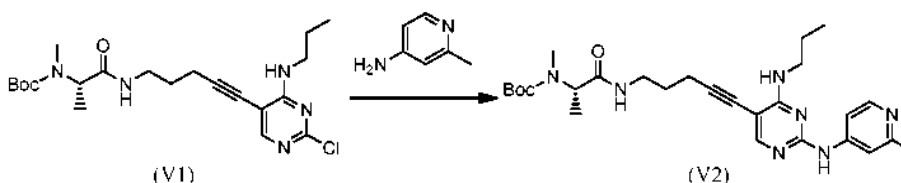


A una solución de 2-cloro-5-yodo-N-propilpirimidin-4-amina (F1, 2,00 g) y metil(1-oxo-1-(4-pentil-1-ilamino)propan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (U4, 2,16 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml), se añadieron trietilamina (4,67 ml), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,47 g) y yoduro de cobre (I) (0,26 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas y después se agitó adicionalmente a 45 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso saturado y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 80 a 30 % de hexano en acetato de etilo) para obtener 1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentil-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (V1, 2,49 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

EM m/z (M+H): 438,3

20 (2)

[Fórmula 357]

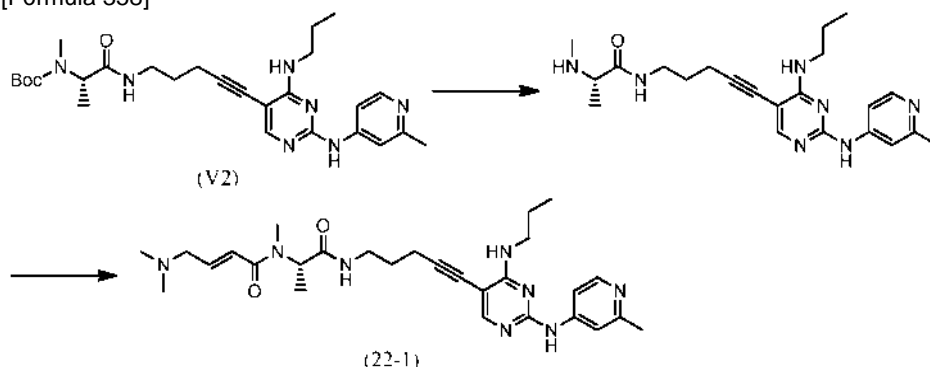


A una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,0 mg) en 1,4-dioxano (0,86 ml), se añadió 2-(diclohexilfosfina)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (1,5 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 1-((5-(2-cloro-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentil-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo (V1, 12,5 mg), 2-metil-4-aminopiridina (4,0 mg) y carbonato de cesio (19 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El material insoluble se retiró por filtración a través de Cerita y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, de 80 a 0 % de hexano en acetato de etilo) para obtener metil(1-((5-(2-(2-metilpiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentil-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (V2, 5,6 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

EM m/z (M+H): 510,4

(3)

[Fórmula 358]



5 Usando metil(1-((5-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (V2), se obtuvo (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-((5-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida (22-1) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (6) y (7).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,30 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,98 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,37 (1H, dd, J = 5,6, 2,0Hz), 7,07-7,00 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,59-6,48 (1H, m), 6,47-6,35 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,60-3,40 (4H, m), 3,14-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,85-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)

(4) De la misma manera que la del Ejemplo 70, (1), Se obtuvieron los Intermedios (V3) a (V5).

[Tabla 239]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V3		EM m/z (M+H): 503,4
V4		EM m/z (M+H): 450,3
V5		EM m/z (M+H): 494,3

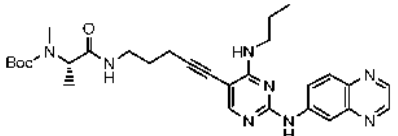
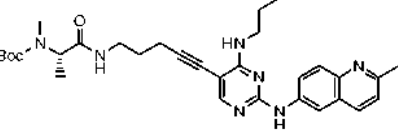
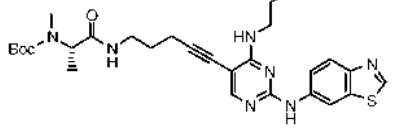
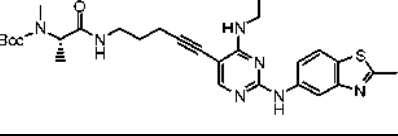
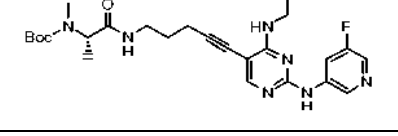
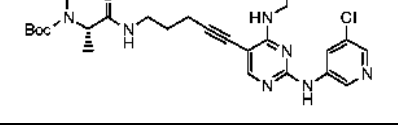
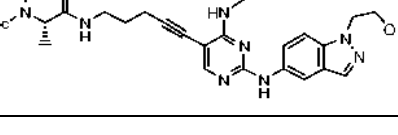
15

(5) De la misma manera que la del Ejemplo 70, (2), Se obtuvieron los Intermedios (V6) a (V59).

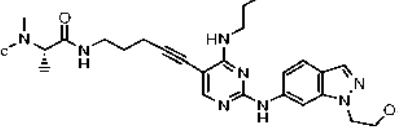
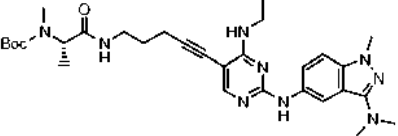
[Tabla 240]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V6		EM m/z (M+H): 546,4
V7		EM m/z (M+H): 546,4

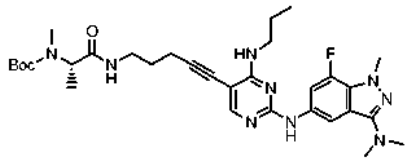
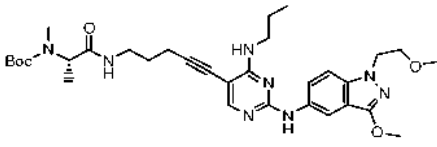
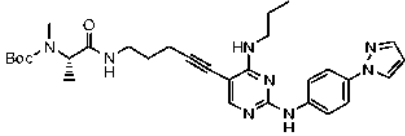
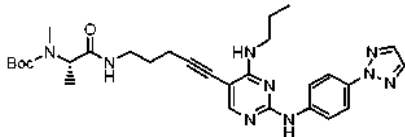
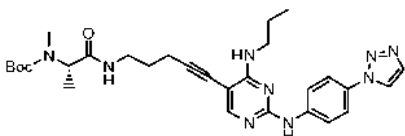
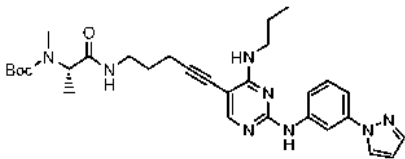
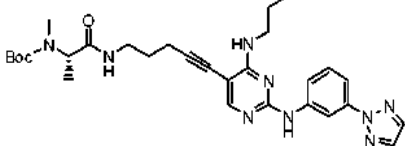
ES 2 657 955 T3

V8		EM m/z (M+H): 547,4
V9		EM m/z (M+H): 560,5
V10		EM m/z (M+H): 552,4
V11		EM m/z (M+H): 566,4
V12		EM m/z (M+H): 514,4
V13		EM m/z (M+H): 530,4
V14		EM m/z (M+H): 593,5

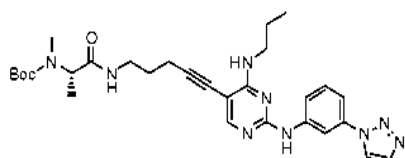
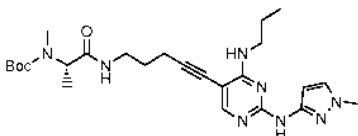
[Tabla 241]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V15		EM m/z (M+H): 593,5
V16		EM m/z (M+H): 592,5

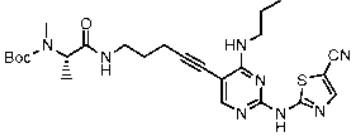
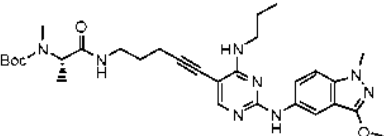
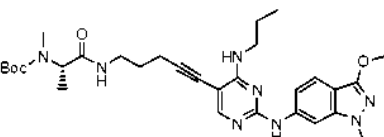
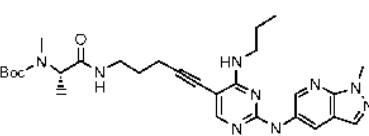
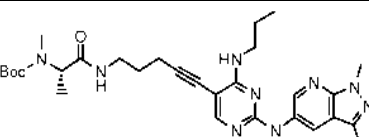
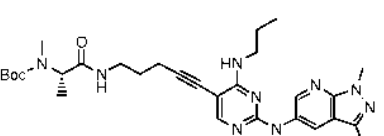
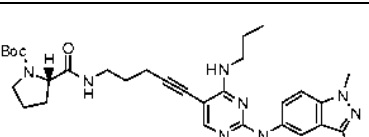
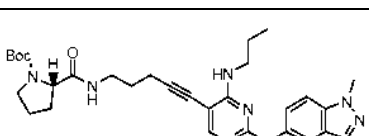
ES 2 657 955 T3

V17		EM m/z (M+H): 610,5
V18		EM m/z (M+H): 623,5
V19		EM m/z (M+H): 561,5
V20		EM m/z (M+H): 562,4
V21		EM m/z (M+H): 562,4
V22		EM m/z (M+H): 561,5
V23		EM m/z (M+H): 562,4

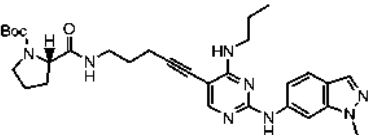
[Tabla 242]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V24		EM m/z (M+H): 562,4
V25		EM m/z (M+H): 499,4

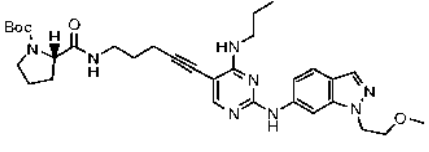
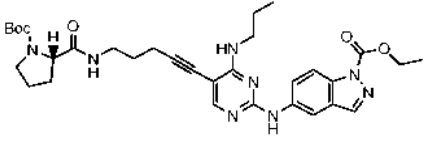
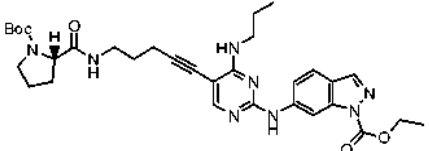
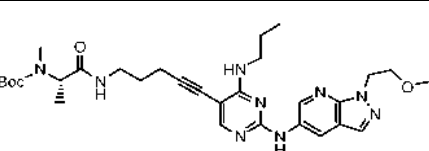
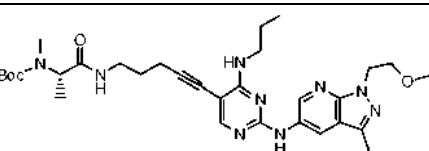
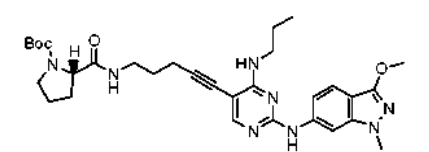
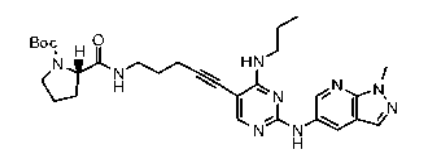
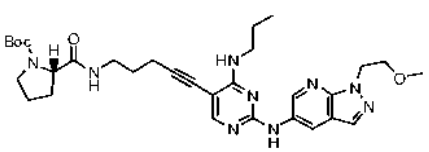
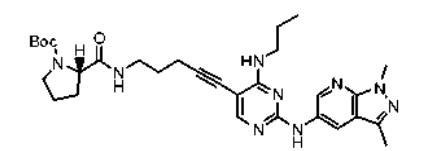
ES 2 657 955 T3

V26		EM m/z (M+H): 527,4
V27		EM m/z (M+H): 579,5
V28		EM m/z (M+H): 579,5
V29		EM m/z (M+H): 550,5
V30		EM m/z (M+H): 564,5
V31		EM m/z (M+H): 580,5
V32		EM m/z (M+H): 591,5
V33		EM m/z (M+H): 561,5

[Tabla 243]

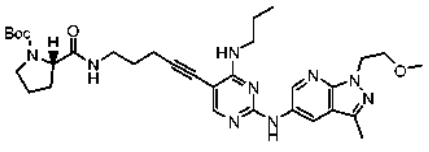
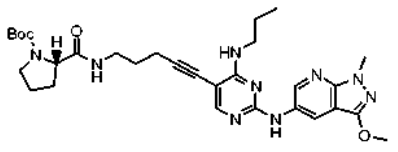
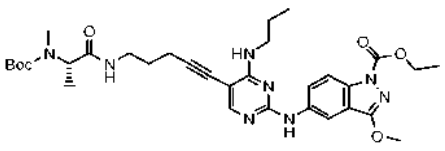
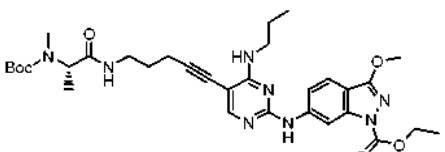
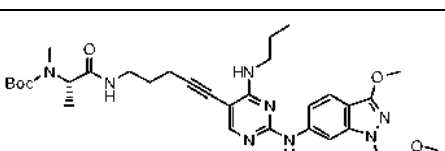
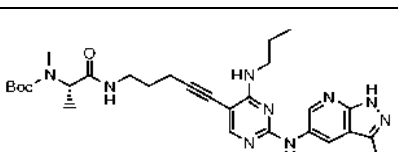
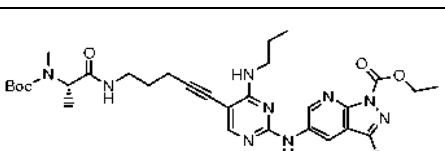
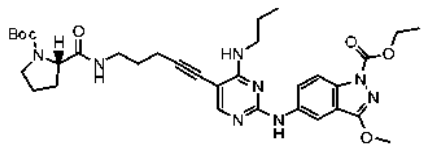
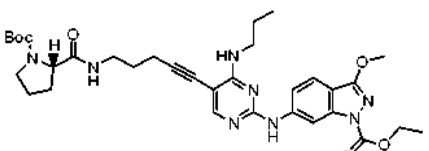
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V34		EM m/z (M+H): 561,5

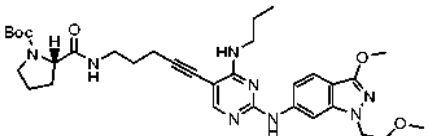
ES 2 657 955 T3

V35		EM m/z (M+H): 605,5
V36		EM m/z (M+H): 619,5
V37		EM m/z (M+H): 619,5
V38		EM m/z (M+H): 594,5
V39		EM m/z (M+H): 608,5
V40		EM m/z (M+H): 591,5
V41		EM m/z (M+H): 562,5
V42		EM m/z (M+H): 606,5
V43		EM m/z (M+H): 576,5

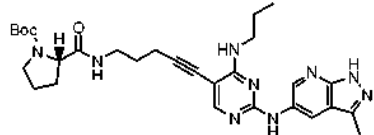
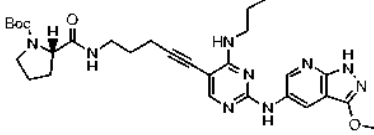
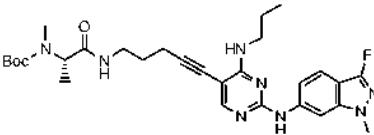
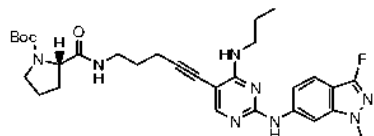
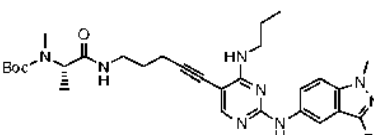
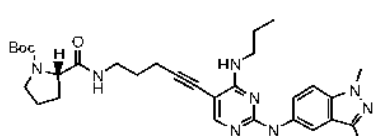
ES 2 657 955 T3

[Tabla 244]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V44		EM m/z (M+H): 620,5
V45		EM m/z (M+H): 592,5
V46		EM m/z (M+H): 637,6
V47		EM m/z (M+H): 637,5
V48		EM m/z (M+H): 623,5
V49		EM m/z (M+H): 550,5
V50		EM m/z (M+H): 638,5
V51		EM m/z (M+H): 649,5
V52		EM m/z (M+H): 649,5

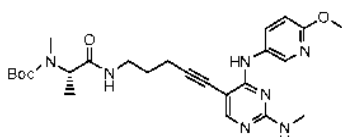
V53		EM m/z (M+H): 635,6
-----	---	---------------------

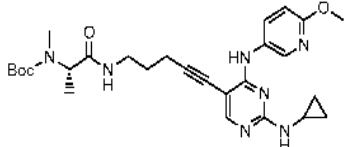
[Tabla 245]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V54		EM m/z (M+H): 562,5
V55		EM m/z (M+H): 578,5
V56		EM m/z (M+H): 567,5
V57		EM m/z (M+H): 579,5
V58		EM m/z (M+H): 567,3
V59		EM m/z (M+H): 579,5

5 (6) Usando Los intermedios (V3), se obtuvieron los Intermedios (V60) y (V61) de la misma manera que la del Ejemplo 36, (11).

[Tabla 246]

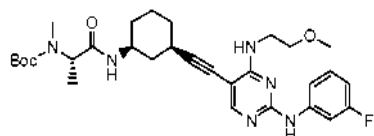
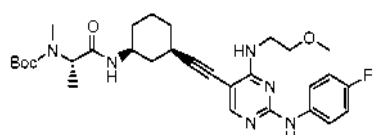
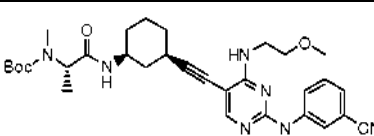
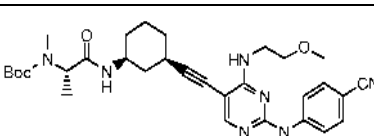
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V60		EM m/z (M+H): 498,4

V61		EM m/z (M+H): 524,5
-----	---	---------------------

(7) Usando Los intermedios (V5), se obtuvieron los Intermedios (V62) a (V65) de la misma manera que la del Ejemplo 35, (2).

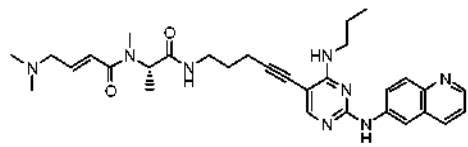
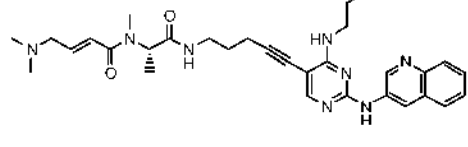
5

[Tabla 247]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
V62		EM m/z (M+H): 569,4
V63		EM m/z (M+H): 569,4
V64		EM m/z (M+H): 576,4
V65		EM m/z (M+H): 576,4

(8) De la misma manera que la del Ejemplo 35, (6) y (7), se obtuvieron los Compuestos (22-2) a (22-61).

[Tabla 248]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-2		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,77 (1H, dd, J = 4,0, 1,5Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,10-7,96 (3H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,9, 2,3Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,3, 4,0Hz), 7,30-7,21 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,62-6,50 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,38-6,27 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,63-3,51 (2H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,14-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,86-1,68 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-3		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,87 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,6Hz), 8,07-7,98 (2H, m), 7,78-7,72 (1H, m), 7,63-7,40 (3H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,64-6,50 (1H, m), 6,50-6,33 (2H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,64-3,51 (2H, m), 3,51-3,40 (2H, m), 3,15-3,06 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,87-1,67 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,4Hz)

22-4		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,76 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,10-7,82 (3H, m), 7,55-7,45 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,63-6,51 (1H, m), 6,48-6,30 (2H, m), 5,20 (1H, c, J = 6,9Hz), 3,64-3,53 (2H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 3,13-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,85-1,68 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-5		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,33 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,03-7,85 (3H, m), 7,70 (1H, dd, J = 9,1, 2,5Hz), 7,28-7,15 (2H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,48 (1H, m), 6,46-6,38 (1H, m), 6,35-6,22 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,62-3,50 (2H, m), 3,50-3,37 (2H, m), 3,14-3,06 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,86-1,66 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,3Hz)

[Tabla 249]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-6		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,84 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,05-7,94 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,9, 2,3Hz), 7,34-7,27 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,62-6,50 (1H, m), 6,48-6,37 (1H, m), 6,37-6,25 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,58-3,38 (4H, m), 3,14-3,05 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,67 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-7		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,28 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,97 (1H, s), 7,75-7,60 (2H, m), 7,17-7,08 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,59-6,48 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,25-6,10 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,58-3,37 (4H, m), 3,15-3,06 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,85-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-8		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,42-8,29 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,6Hz), 7,97 (1H, s), 7,28-7,20 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,48 (1H, m), 6,48-6,37 (2H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,67-3,38 (4H, m), 3,14-3,07 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,28 (6H, s), 1,85-1,61 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-9		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,55 (1H, dd, J = 2,0, 2,0Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,96 (1H, s), 7,27-7,20 (1H, m), 7,11-7,02 (1H, m), 7,00-6,89 (1H, m), 6,58-6,39 (2H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,57-3,39 (4H, m), 3,17-3,08 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,29 (6H, s), 1,83-1,65 (4H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,4Hz)

[Tabla 250]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-10		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,15 (1H, s), 7,99-7,85 (2H, m), 7,50-7,32 (2H, m), 7,24-7,13 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,65-6,54 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,25-6,11 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 6,9Hz), 4,59-4,43 (2H, m), 3,88-3,75 (2H, m), 3,57-3,35 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,15-3,05 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,51-2,39 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,85-1,60 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-11		EM m/z (M+H): 604,5
22-12		EM m/z (M+H): 603,5
22-13		EM m/z (M+H): 621,5
22-14		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,08 (1H, s), 7,98-7,88 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,9, 2,0Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,16-7,10 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,63-6,53 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,20-6,10 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,37-4,23 (2H, m), 4,06 (3H, s), 3,80-3,70 (2H, m), 3,68-3,35 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,15-3,06 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,50-2,37 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,85-1,62 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-15		EM m/z (M+H): 572,5

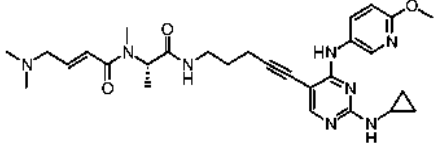
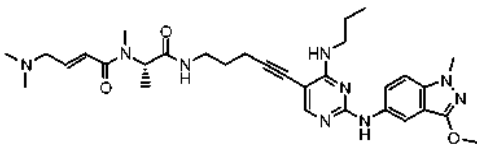
[Tabla 251]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-16		EM m/z (M+H): 573,5

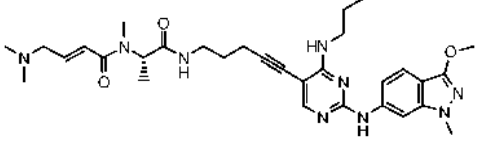
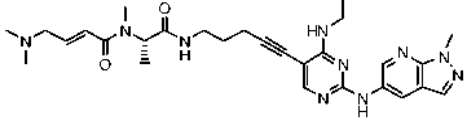
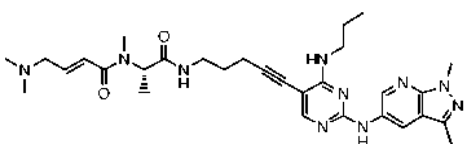
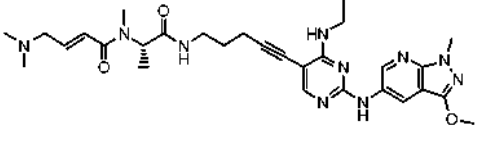
22-17		EM m/z (M+H): 573,5
22-18		EM m/z (M+H): 572,5
22-19		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,77 (1H, s), 8,00-7,92 (1H, m), 7,79 (2H, s), 7,73-7,64 (1H, m), 7,47-7,32 (2H, m), 7,23-7,15 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,48 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,24-6,14 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 6,8Hz), 3,66-3,52 (2H, m), 3,52-3,37 (2H, m), 3,15-3,06 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,53-2,40 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,84-1,61 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-20		EM m/z (M+H): 573,5
22-21		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,30-7,20 (2H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,3Hz), 6,56-6,43 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,14-6,01 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,80 (3H, s), 3,54-3,36 (4H, m), 3,13-3,06 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,80-1,60 (4H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,4Hz)

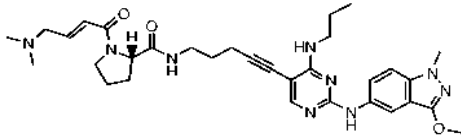
[Tabla 252]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-22		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,22 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,32-7,25 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,91-6,82 (1H, m), 6,62-6,52 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,19 (1H, c, J = 6,9Hz), 3,70-3,59 (2H, m), 3,53-3,43 (2H, m), 3,15-3,08 (2H, m), 3,01 (3H, s), 2,52-2,42 (2H, m), 2,28 (6H, s), 1,87-1,69 (4H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-23		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,51 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,07-7,94 (2H, m), 7,87 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,62-6,53 (1H, m), 6,46-6,34 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,08-4,95 (1H, m), 3,93 (3H, s), 3,48 (2H, c, J = 6,2Hz), 3,09 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,01-2,90 (6H, m), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,81-1,67 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0Hz)

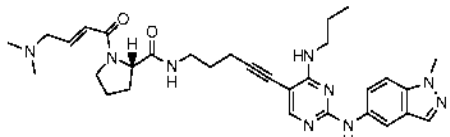
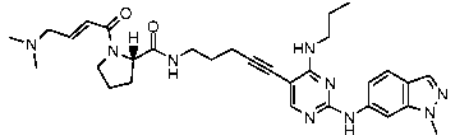
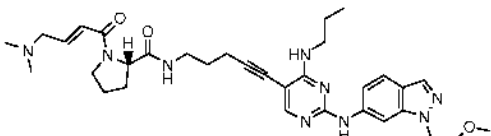
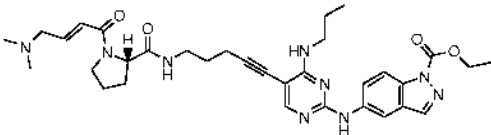
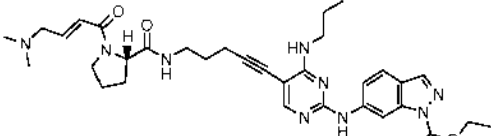
<p>22-24</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,53 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,13-8,02 (2H, m), 7,91 (1H, s), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,6Hz), 6,62-6,53 (1H, m), 6,46-6,36 (1H, m), 5,28-5,22 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,92 (3H, s), 3,54-3,42 (2H, m), 3,10 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,96 (3H, s), 2,77-2,67 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,26 (6H, s), 1,81-1,68 (2H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,83-0,73 (2H, m), 0,57-0,48 (2H, m)</p>
<p>22-25</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,07-8,03 (1H, m), 7,97-7,85 (1H, m), 7,45-7,35 (1H, m), 7,20-7,04 (2H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,58-6,47 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,23-6,12 (1H, m), 5,20 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,07 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,58-3,37 (4H, m), 3,17-3,05 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,57-2,37 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,88-1,62 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>

[Tabla 253]

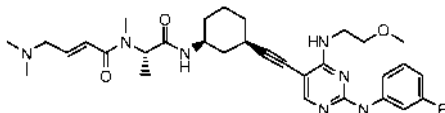
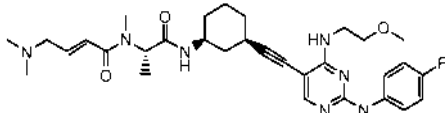
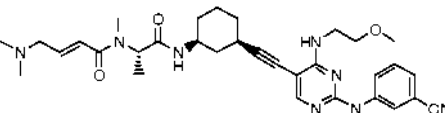
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
<p>22-26</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,16-8,05 (1H, m), 8,02-7,93 (1H, m), 7,52-7,44 (1H, m), 7,35-7,28 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,87-6,78 (1H, m), 6,60-6,51 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,30-6,19 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 6,9Hz), 4,06 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,63-3,38 (4H, m), 3,15-3,05 (2H, m), 3,00 (3H, s), 2,63-2,48 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,86-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)</p>
<p>22-27</p>		<p>EM m/z (M+H): 561,5</p>
<p>22-28</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,58-8,43 (2H, m), 8,00-7,91 (1H, m), 7,23-7,13 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,60-6,48 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,28-6,18 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,07 (3H, s), 3,57-3,37 (4H, m), 3,14-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,52-2,38 (2H, m), 2,27 (6H, s), 1,72-1,63 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>
<p>22-29</p>		<p>RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,54-8,41 (2H, m), 7,97-7,90 (1H, m), 7,11-7,02 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,57-6,47 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,30-6,20 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 4,07 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,56-3,36 (4H, m), 3,16-3,07 (2H, m), 2,99 (3H, s), 2,50-2,38 (2H, m), 2,28 (6H, s), 1,85-1,62 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 0,99 (3H, t, J = 7,3Hz)</p>

22-30		EM m/z (M+H): 602,5
-------	---	---------------------

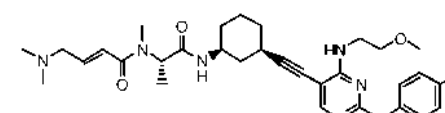
[Tabla 254]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-31		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,19-8,10 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,93-7,85 (1H, m), 7,50-7,37 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,9, 2,0Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,10-7,03 (1H, m), 6,95 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,37-6,27 (1H, m), 6,27-6,17 (1H, m), 4,73-4,62 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,73-3,61 (2H, m), 3,60-3,28 (6H, m), 3,10 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,52-2,40 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,16-1,61 (6H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-32		EM m/z (M+H): 572,5
22-33		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,30 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,48-7,38 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,33 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,28-6,17 (1H, m), 4,72-4,64 (1H, m), 4,51 (2H, t, J = 5,8Hz), 3,84 (2H, t, J = 5,8Hz), 3,75-3,33 (6H, m), 3,31 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 6,3Hz), 2,57-2,41 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,20-1,65 (8H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-34		EM m/z (M+H): 630,5
22-35		EM m/z (M+H): 630,5

[Tabla 255]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-36		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, s), 7,76-7,69 (1H, m), 7,26-7,16 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,68 (1H, td, J = 8,3, 2,2Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,33-6,26 (1H, m), 5,83-5,77 (1H, m), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,77-3,66 (1H, m), 3,74-3,69 (2H, m), 3,65-3,59 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,3Hz), 2,98 (3H, s), 2,66-2,57 (1H, m), 2,35-2,27 (1H, m), 2,29 (6H, s), 2,05-1,97 (1H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,42-1,28 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,16-1,04 (1H, m)
22-37		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,55-7,49 (2H, m), 7,05-6,95 (2H, m), 6,97-6,88 (1H, m), 6,95-6,89 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,32-6,26 (1H, m), 5,78-5,73 (1H, m), 5,14 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,77-3,63 (1H, m), 3,69-3,63 (2H, m), 3,61-3,56 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,97 (3H, s), 2,66-2,57 (1H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,06-1,95 (1H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,45-1,26 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,15-1,04 (1H, m)
22-38		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,28 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,66-7,60 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,9, 7,9Hz), 7,27-7,23 (1H, m), 6,93 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,54-6,48 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,90-5,83 (1H, m), 5,17 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,68 (1H, m), 3,74-3,66 (2H, m), 3,67-3,60 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,12 (2H, d, J = 5,9Hz), 3,00 (3H, s), 2,66-2,56 (1H, m), 2,47-2,31 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,07-1,96 (1H, m), 1,88-1,76 (2H, m), 1,47-1,26 (3H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,15-1,04 (1H, m)

[Tabla 256]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-39		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,2Hz), 7,26-7,20 (1H, m), 6,92 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,2Hz), 6,35-6,28 (1H, m), 5,88-5,81 (1H, m), 5,14 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,78-3,65 (1H, m), 3,72-3,64 (2H, m), 3,64-3,58 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,98 (3H, s), 2,67-2,57 (1H, m), 2,36-2,27 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,05-1,97 (1H, m), 1,89-1,77 (2H, m), 1,45-1,24 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,15-1,05 (1H, m)

22-40		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,65-8,52 (2H, m), 7,96 (1H, s), 7,91 (1H, s), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 6,2Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,23-5,08 (1H, m), 4,75-4,65 (2H, m), 3,95-3,85 (2H, m), 3,53-3,30 (7H, m), 3,18-3,08 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,56-2,42 (2H, m), 2,30 (6H, s), 1,88-1,63 (4H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,99 (3H, t, J = 6,8Hz)
22-41		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,58-8,50 (2H, m), 7,91 (1H, s), 6,92-6,75 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 15,9Hz), 5,21-5,10 (1H, m), 4,67-4,56 (2H, m), 3,92-3,82 (2H, m), 3,55-3,28 (7H, m), 3,23-2,97 (5H, m), 2,56 (3H, s), 2,53-2,42 (2H, m), 2,28 (6H, s), 1,88-1,63 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz)
22-42		EM m/z (M+H): 602,5
22-43		EM m/z (M+H): 573,5

[Tabla 257]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-44		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,60 (1H, d, J = 2,3Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,96 (1H, s), 7,90 (1H, s), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,69 (2H, t, J = 5,6Hz), 4,59-4,51 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 5,6Hz), 3,80-3,27 (9H, m), 3,25-3,09 (2H, m), 2,57-2,43 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,25-1,89 (4H, m), 1,88-1,60 (4H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-45		EM m/z (M+H): 587,5
22-46		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,55 (1H, s), 8,54 (1H, s), 7,90 (1H, s), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,61 (2H, t, J = 5,6Hz), 4,60-4,52 (1H, m), 3,86 (2H, t, J = 5,6Hz), 3,77-3,27 (9H, m), 3,20-3,07 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,53-2,42 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,22-1,89 (4H, m), 1,88-1,61 (4H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4Hz)

22-47		EM m/z (M+H): 603,6
22-48		EM m/z (M+H): 648,6
22-49		EM m/z (M+H): 648,6
22-50		EM m/z (M+H): 634,6

[Tabla 258]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-51		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,58 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,91 (1H, s), 6,91 (1H, dt, J = 14,9, 6,3Hz), 6,44 (1H, d, J = 14,9Hz), 5,15 (1H, c, J = 7,6Hz), 3,55-3,22 (4H, m), 3,19-3,09 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,53-2,43 (2H, m), 2,29 (6H, s), 1,87-1,62 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3Hz)
22-52		EM m/z (M+H): 649,6
22-53		EM m/z (M+H): 660,6
22-54		EM m/z (M+H): 660,6
22-55		EM m/z (M+H): 646,6

22-56		EM m/z (M+H): 573,5
22-57		EM m/z (M+H): 589,5

[Tabla 259]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-58		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,27-8,22 (1H, m), 8,00 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,30-7,23 (1H, m), 7,01-6,85 (2H, m), 6,59-6,50 (1H, m), 6,43 (1H, dt, J = 15,0, 1,3Hz), 6,34-6,26 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,88 (3H, s), 3,63-3,52 (2H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 3,00 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,82-1,72 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)
22-59		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,27-8,23 (1H, m), 8,00 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,47-7,40 (1H, m), 7,28-7,22 (1H, m), 6,97 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,90 (1H, dd, J = 8,6, 1,7Hz), 6,38-6,27 (2H, m), 4,72-4,64 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,71-3,33 (6H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,20-1,96 (2H, m), 1,88-1,70 (6H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)
22-60		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,25-8,19 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 7,28-7,15 (2H, m), 6,94 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,58-6,49 (1H, m), 6,48-6,38 (1H, m), 6,32-6,22 (1H, m), 5,18 (1H, c, J = 7,3Hz), 3,90 (3H, s), 3,57-3,38 (4H, m), 3,11 (2H, dd, J = 5,9, 1,3Hz), 2,99 (3H, s), 2,44 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 1,81-1,65 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz)
22-61		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 8,26-8,20 (1H, m), 7,94 (1H, s), 7,47-7,34 (2H, m), 7,30-7,16 (2H, m), 6,96 (1H, dt, J = 15,2, 5,9Hz), 6,38-6,28 (2H, m), 4,71-4,63 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,73-3,30 (6H, m), 3,11 (2H, d, J = 5,9Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,27 (6H, s), 2,19-1,96 (2H, m), 1,89-1,66 (6H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz)

(9) De la misma manera que la del Ejemplo 40, (2), se obtuvieron los Compuestos (22-62) a (22-68).

[Tabla 260]

Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-62		EM m/z (M+H): 558,5
22-63		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,15 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6, 1,7Hz), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,62-4,48 (1H, m), 3,57-3,47 (2H, m), 3,46-3,32 (4H, m), 3,23-3,15 (2H, m), 2,56-2,43 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,24-1,89 (4H, m), 1,86-1,63 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,4Hz)
22-64		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,16 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,9, 2,0Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,9Hz), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,2Hz), 5,15 (1H, c, J = 6,9Hz), 4,07 (3H, s), 3,55-3,45 (2H, m), 3,44-3,35 (2H, m), 3,17-3,09 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,54-2,40 (2H, m), 2,29 (6H, s), 1,88-1,63 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,3Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3Hz)
22-65		EM m/z (M+H): 576,5
22-66		EM m/z (M+H): 577,5

[Tabla 261]

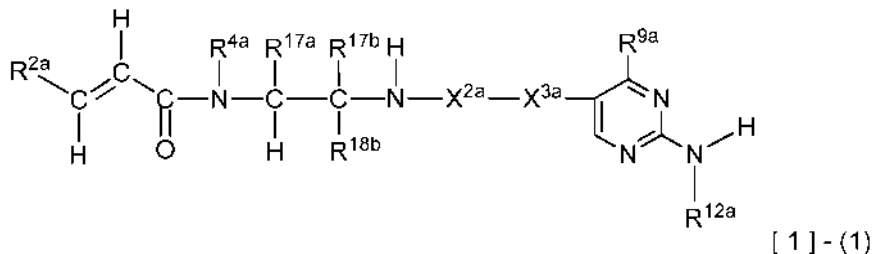
Compuesto N.º	Estructura	Datos fisicoquímicos
22-67		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 8,16 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,60-4,48 (1H, m), 4,07 (3H, s), 3,78-3,30 (6H, m), 3,13-3,05 (2H, m), 2,57-2,42 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,25-1,88 (4H, m), 1,87-1,60 (4H, m), 1,00 (3H, t, J = 6,9Hz)
22-68		RMN ¹ H (CDCl ₃ :CD ₃ OD = 10:1) δ: 7,96 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,8Hz), 6,91 (1H, dt, J = 15,2, 6,3Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,2Hz), 4,61-4,42 (1H, m), 4,07 (3H, s), 3,80-3,33 (6H, m), 3,20-3,06 (2H, m), 2,57-2,44 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,22-1,88 (4H, m), 1,88-1,63 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 6,9Hz)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general [1]-(1):

5

[Fórmula 6]



(en la fórmula,

- 10 R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, R^{4a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido,
 R^{17a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, con la condición de que R^{17a} puede formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno divalente que puede estar sustituido junto con R^{4a} , el átomo de nitrógeno al que se une R^{4a} y el átomo de carbono al que se une R^{17a} ,
 15 R^{17b} y R^{18b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, con la condición de que R^{17b} y R^{18b} pueden formar $C(=O)$ junto con el átomo de carbono al que están enlazados, o R^{17b} y R^{18b} pueden formar un grupo heterocíclico que puede estar sustituido junto con el átomo de carbono al que están enlazados,
 R^{9a} representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo alcoxi C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o $N(R^{15})(R^{16})$ (en la fórmula, R^{15} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo alquilo C_{2-6} que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede estar sustituido, y R^{16} representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo alquilo C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C_{3-8} que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, o R^{15} y R^{16} pueden formar un grupo amino cíclico que puede estar sustituido junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados),
 20 R^{12a} representa un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido,
 X^{2a} representa un grupo alqueno C_{1-6} que puede estar sustituido o un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido, en donde el grupo hidrocarburo alicíclico divalente se selecciona entre 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclobutileno, 1,2-ciclopentileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclohexileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, biciclo(3,2,1)octileno, biciclo(2,2,0)hexileno y biciclo(5,2,0)nonileno, o un grupo hidrocarburo aromático divalente que puede estar sustituido, en donde el grupo hidrocarburo aromático divalente se selecciona entre fenileno, indenileno, naftileno, fluorenileno, fenantrenileno, antrileno y pirenileno, y
 25 X^{3a} representa un grupo alquilo C_{2-6} que puede estar sustituido o $N(R^{22})-C(=O)$ (en la fórmula, R^{22} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, un grupo alqueno C_{2-6} que puede estar sustituido, un grupo alquilo C_{2-6} que puede estar sustituido o un grupo protector de imino seleccionado entre un grupo aril(alquilo C_{1-6}), un grupo (alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo acilo, un grupo alcocarbonilo C_{1-6} , un grupo aril(alcoxi C_{1-6})carbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo) o una sal del mismo.

2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido, el sustituyente del grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido puesto que R^{2a} es un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3, un grupo di(alquilo C_{1-6})amino que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3 o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes A-3, y el grupo de sustituyentes A-3 consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo que puede estar protegido mediante un grupo protector de hidroxilo seleccionado entre un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo aril(alquilo C_{1-6}), un grupo (alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo aril(alcoxi C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), un grupo acilo, un grupo alcocarbonilo C_{1-6} , un grupo aril(alcoxi C_{1-6})carbonilo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} , un grupo arilsulfonilo, un grupo sililo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo tetrahidropiranilo, y un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo.

3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^{17a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.
5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{17b} y R^{18b} son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo C₁₋₆, o R^{17b} y R^{18b} forman C(=O) junto con el átomo de carbono al que están enlazados.
6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{9a} es N(R¹⁵)(R¹⁶) (en la fórmula, R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, y R¹⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alqueno C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, o R¹⁵ y R¹⁶ pueden formar un grupo amino cíclico que puede estar sustituido junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados).
7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^{12a} es un grupo arilo que puede estar sustituido.
8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X^{2a} es un grupo alqueno C₁₋₆ que puede estar sustituido o un grupo hidrocarburo alicíclico divalente que puede estar sustituido.
9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X^{3a} es un grupo alquino C₂₋₆ que puede estar sustituido, preferentemente un grupo etileno.
10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado entre (S,E)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)-2-((2-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida, (S,E)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida, (E)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)octamido)ciclohexil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida, (S,E)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(diethylamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida, (S,E)-2-((4-carbamoilfenil)amino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)propil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida, (S,E)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-2-(isoquinolin-6-ilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida, (S,E)-2-(cinnolin-6-ilamino)-N-(3-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)-4-(propilamino)pirimidin-5-carboxamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-N-(1-((5-(2-((3-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-((5-(2-(4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)-1-pentin-1-il)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamida, (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-N-metil-2-butenamida, (E)-N-(2-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxobutan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((6-fluoropiridin-3-il)amino)-4-((4-metoxifenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-N-(5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirrolidin-2-carboxamida, (S,E)-N-(1-((5-(4-(ciclopropilamino)-2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-4-((3-fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (2S,4R)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-hidroxi-1-(E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, (2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (2S,4R)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, (2S,4R)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, (S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)azetidín-2-carboxamida, (2S,4S)-N-(5-(2-((4-

cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoropirrolidin-2-
 carboxamida, (E)-N-(2-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-4-
 (dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-
 5 (propilamino)pirimidin-5-il)etinil)fenil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-((5-((3-(2-(4-
 (dimetilamino)-N-metil-2-butenamido)propanamido)fenil)etinil)-4-(propilamino)pirimidin-2-il)amino)benzamide, (S,E)-
 N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-
 (dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-(pirrolidin-1-
 il)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((2-
 10 (fluoropiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida,
 (S,E)-N-(1-((5-(4-(ciclopropilamino)-2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-
 4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((3-metilisotiazol-5-il)amino)-4-
 (propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(4-
 ((3-metoxipropil)amino)-2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-
 15 butenamida, (S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(4-((3-metoxipropil)amino)-2-((metoxipiridin-4-
 il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-
 (4-((3-metoxipropil)amino)-2-((metoxipiridin-4-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (S,E)-1-(4-
 (dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-
 carboxamida, (2S,4S)-1-((E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil)-4-fluoro-N-(5-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-4-
 20 (propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((2-metoxipiridin-4-
 il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-
 (1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-((4-metoxifenil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-
 butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-morfolinopirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-
 oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-(2-((5-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-((3-
 25 fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-2-oxoetil)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-
 cianofenil)amino)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-
 butenamida, (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-cianofenil)amino)-4-((3-fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-
 oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-(1-((5-(4-(etilamino)-2-((1-metil-
 30 1H-indazol-5-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-N-(1-((5-(4-
 (ciclopropilamino)-2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-
 (dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-4-
 (metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida, (S,E)-N-(5-(2-((1H-indazol-5-
 35 il)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirrolidin-2-carboxamida, (S,E)-N-
 (5-(2-((1H-indazol-5-il)amino)-4-(etilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)pirrolidin-2-
 carboxamida, (S,E)-N-(5-(2-((1H-indazol-5-il)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)-1-(4-
 40 (dimetilamino)-2-butenoil)pirrolidin-2-carboxamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-
 fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-
 (dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-
 oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-
 45 il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-
 (((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-
 butenamida, (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-
 oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-cianofenil)amino)-4-
 50 (metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-
 (dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-
 il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-
 fluorofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-N-
 55 ((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-cianofenil)amino)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-
 4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((2-((2-fluoropiridin-4-il)amino)-4-
 (propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-
 60 1-(((1S,3R)-3-((2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-
 metil-2-butenamida, (E)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(metilamino)pirimidin-5-
 il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((2-((4-
 cianofenil)amino)-4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-
 2-butenamida, (E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((4-(ciclopropilamino)-2-((4-fluorofenil)amino)pirimidin-5-
 55 il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-N-((S)-1-(((1S*,3R*)-3-((4-
 (ciclopropilamino)-2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-
 (dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-
 fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-N-((S)-1-
 60 (((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-((3-fluoropropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-
 (dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluorofenil)amino)-4-((3-
 metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (E)-N-((S)-1-
 (((1S,3R)-3-((2-((4-cianofenil)amino)-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-5-il)etinil)ciclobutil)amino)-1-oxopropan-2-il)-
 4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (E)-4-(dimetilamino)-N-((S)-1-(((1S,3R)-3-((2-((3-fluoro-4-metoxifenil)amino)-
 4-(metilamino)pirimidin-5-il)etinil)ciclohexil)amino)-1-oxopropan-2-il)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-
 65 metil-N-(1-((5-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-
 butenamida, (S,E)-N-(1-((5-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-

oxopropan-2-il)-4-(dimetilamino)-N-metil-2-butenamida, (S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida, (S,E)-4-(dimetilamino)-N-metil-N-(1-((5-(2-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-butenamida, (S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida y (S,E)-1-(4-(dimetilamino)-2-butenoil)-N-(5-(2-((3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)amino)-4-(propilamino)pirimidin-5-il)-4-pentin-1-il)pirrolidin-2-carboxamida.

10 11. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15 12. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección relacionadas con FLT3.

20 13. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de leucemia mielode aguda.

14. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso como un inhibidor de FLT3.