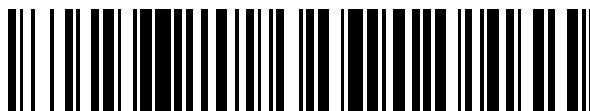


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 421**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2014 PCT/EP2014/061503**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195323**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2014 E 14727562 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 3004079**

54 Título: **Compuestos de pirimidina y su uso como moduladores de la γ 1 secretasa**

30 Prioridad:

04.06.2013 SE 1350685

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

25.04.2018

73 Titular/es:

**ACTURUM REAL ESTATE AB (100.0%)
Forskargatan 20J
151 36 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BESIDSKI, YEVGENI;
YNGVE, ULRIKA;
PAULSEN, KIM;
LINDE, CHRISTIAN;
MACSÁRI, ISTVÁN;
MALMBORG, JONAS;
PAPTCHIKHINE, ALEXANDER y
ARVIDSSON, PER**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 665 421 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina y su uso como moduladores de la γ -secretasa

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirimidina y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos para producir estos compuestos y a su uso como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades relacionadas con A β .

10 **Antecedentes**

El principal acontecimiento neuropatológico que distingue a la enfermedad de Alzheimer (EA) es la deposición del péptido β amiloide (A β) en el parénquima cerebral y los vasos cerebrales. Una gran cantidad de datos genéticos, bioquímicos e *in vivo* respaldan un papel fundamental de A β en la cascada patológica que finalmente conduce a la EA. Los pacientes presentan habitualmente síntomas tempranos (comúnmente pérdida de memoria) en su sexta o séptima década de vida. La enfermedad evoluciona con un aumento de la demencia y la deposición elevada de A β . En paralelo, una forma hiperfosforilada de la proteína tau asociada a los microtúbulos se acumula dentro de las neuronas, dando lugar a una plétora de efectos nocivos sobre la función neuronal. La hipótesis de trabajo prevalente con respecto a la relación temporal entre las patologías de A β y tau establece que la deposición de A β precede a la agregación de tau en seres humanos y modelos animales de la enfermedad. Dentro de este contexto, merece la pena señalar que la naturaleza molecular exacta de A β , que media en esta función patológica, es actualmente un problema bajo estudio intenso. Lo más probable es que haya un continuo de especies tóxicas que oscilan entre oligómeros de A β de orden inferior y ensamblajes supramoleculares tales como fibrillas de A β .

25 El péptido A β es un fragmento integral de la proteína de tipo I APP (proteína precursora de amiloide A β), una proteína expresada de manera ubicua en tejidos humanos. Puede encontrarse A β tanto en plasma, líquido cefalorraquídeo (LCR), como en el medio de células cultivadas, y se genera como resultado de la proteólisis de APP. Hay dos escisiones principales de APP que dan como resultado la producción de A β , las denominadas escisiones β y γ . La escisión β , que genera el extremo N-terminal de A β , la cataliza la aspartil proteasa transmembrana BACE1. La escisión γ , que genera los extremos C-terminales de A β y la posterior liberación del péptido, la efectúa una aspartil proteasa de múltiples subunidades denominada γ -secretasa. Tanto BACE1 como γ -secretasa procesan APP en diferentes sitios, dando como resultado péptidos A β de diferentes longitudes y extremos N y C-terminales heterólogos. La invención descrita en el presente documento cubre todas las variantes N-terminales de A β . Por tanto, con fines de simplicidad, todas las variantes N-terminales quedarán cubiertas por la denominación A β .

35 La actividad de γ -secretasa provoca la liberación de muchos péptidos A β , tales como A β 37, A β 38, A β 39, A β 40, A β 42 y A β 43, de los cuales A β 40 es el más común. Estos péptidos muestran una propensión diferente a agregarse, y en particular A β 42 es propenso a formar oligómeros y depósitos fibrilares. De manera intrigante, la genética humana respalda fuertemente un papel clave de A β 42 como mediador clave de la patogenia del Alzheimer. De hecho, más de 150 mutaciones diferentes que provocan enfermedad de Alzheimer familiar o bien dan como resultado un aumento de la razón de péptidos A β 42/40 producidos o bien afectan al comportamiento de agregación intrínseco de A β . Basándose en este conocimiento, A β 42 se ha convertido en una diana principal para la intervención terapéutica en la EA (Behr D, *Curr Top Med Chem* 2008; 8(1):34-7). Sin embargo, la selección como diana de A β 42 al nivel de actividad γ -secretasa debe llevarse a cabo con cuidado puesto que la γ -secretasa cataliza la proteólisis de muchas proteínas, que tienen importantes funciones fisiológicas. Entre sus muchos sustratos se encuentra la familia de receptores Notch, cuya señalización es esencial para muchos procesos de determinación de destino celular diferentes, por ejemplo, durante la embriogénesis y en el adulto. Como tal, las estrategias de disminución de A β 42 al nivel de γ -secretasa deben ser compatibles con una señalización de Notch mantenida.

50 Se ha sugerido que es posible combinar la interferencia de γ -secretasa y la disminución de la producción de A β 42 sin obtener efectos secundarios tóxicos debido a una señalización de Notch alterada. Ha habido, por ejemplo, informes que postulan que la modulación alostérica de γ -secretasa combina disminución de la producción de A β 42 con señalización de Notch mantenida (Weggen *et al.* *Nature* 414(6860), 212-216 (2003); Kounnas *et al.* *Neuron* 67, 769-780 (2010); Zettl *et al.* *Trends Pharmacol. Sci.* 31, 402-410 (2010)). Además, se han sugerido varios compuestos que interfieren con γ -secretasa y la producción de A β en, por ejemplo, los documentos WO2005/054193, WO2005/013985, WO2004/073705, WO2007/135969, WO2007/139149, WO2005/115990, WO2008/097538, WO2008/099210, WO2008/100412, WO2007/125364, WO2009/020580, WO2009/087127, WO2009/103652, WO2010/053438, WO2010/132015, WO2010/083141, WO2010/052199, WO2011/014535, WO2011/092272, WO2011/086098, WO2011/086099 y WO2012/009309.

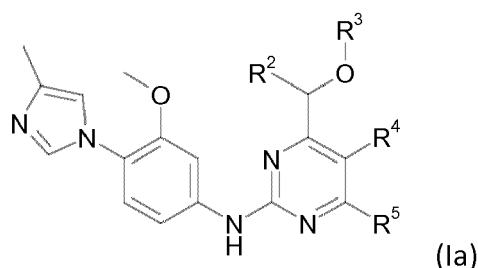
60 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que inhiben la producción de A β 40 y A β 42, aumentan los niveles de A β 37 y A β 38 y mantienen la señalización de Notch. Estos compuestos son, por tanto, útiles en la prevención y/o el tratamiento de, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (EA). Los compuestos tienen preferiblemente un perfil farmacocinético y farmacodinámico mejorado en comparación con compuestos conocidos,

tales como selectividad mejorada, una absorción mejorada tras administración oral, primer paso mejorado e inicio de la acción más rápido, así como efectos secundarios reducidos, tales como ninguna alteración o alteración minimizada en la señalización de Notch. El paso de la barrera hematoencefálica también mejora preferiblemente.

5 **Divulgación de la invención**

Se ha encontrado sorprendentemente que estos compuestos, especialmente cuando los sustituyentes R³, R⁴ y R⁵ son relativamente cortos, tales como sustituyentes que contienen de 2 a 10, o de 2 a 7 átomos, muestran excelentes valores de pCl₅₀. Se cree que el grupo R⁴ mejoró la selectividad para Aβ42 y puede usarse para reducir la razón de los péptidos Aβ 42/40. Se espera que los compuestos tengan un paso hematoencefálico mejorado y, por tanto, un perfil farmacocinético y dinámico mejorado, tal como un inicio de la acción más rápido y efectos secundarios reducidos.

15 La invención se refiere a compuestos según fórmula (Ia)



en la que:

20 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R³ es fluoro-alquilo C₁₋₃ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, en el que el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

25 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁵ es -NR^{6A}R^{6B}, -OR⁷, -CH₂OR⁷, -C(R^{8A})(R^{8B})OH, -C(R^{9A})(R^{9B})-NR^{6A}R^{6B} o ciano-alquilo C₁₋₆;

30 R^{6A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoro-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterocicliil-alquilo C₁₋₆, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₆;

o cuando R⁵ es -NR^{6A}R^{6B}, R^{6A} junto con R⁴ es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, formando así un anillo de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

35 R^{6B} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o R^{6A} y R^{6B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en fluoro y alquilo C₁₋₃;

40 R⁷ es alquilo C₁₋₆, fluoro-alquilo C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;

o cuando R⁵ es OR⁷, R⁷ junto con R⁴ es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, formando así un anillo de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

45 R^{8A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoro-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₆; y

50 R^{8B}, R^{9A} y R^{9B} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₃, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que R² es hidrógeno o metilo.

55 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que R³ es 2,2,2-trifluoroetilo o ciclopropilmetilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), en la que R⁴ es hidrógeno o metilo.

- (2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-4-il)metanol;
- 5 • 2-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoksi)etil)pirimidin-4-il)propan-2-ol;
- 2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-4-il)etanol;
- 2-ciclopropil-1-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-4-il)etanol;
- 10 • 1-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-4-il)-2-metilpropan-1-ol;
- 2-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol;
- 15 • 4-((ciclopropilmetoksi)metil)-N-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2-amina;
- 2-(6-(((3,3-difluorociclobutil)metoksi)metil)-2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol;
- 20 • 2-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((3,3,3-trifluoropropoksi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol;
- 4-(azetidin-1-il)-N-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2-amina;
- 25 • N⁴-bencil-N²-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2,4-diamina;
- 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2-amina;
- 30 • 2-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(metoximetil)pirimidin-4-il)propan-2-ol;
- ciclopropil(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-4-il)metanol;
- 2-(6-((ciclopropilmetoksi)metil)-2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol;
- 35 • 6-((ciclopropilmetoksi)metil)-N²-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 1-(2-(3-metoksi-4-(4-metoksi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)-metil)pirimidin-4-il)etanol;
- 40 • 2-(2-(3-metoksi-4-(4-metoksi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol;
- N⁴-(ciclopropilmetil)-N²-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-ciclopropil-N²-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2,4-diamina;
- 45 • N²-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-(oxetan-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2,4-diamina;
- 1-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)-metil)pirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol;
- 50 • N²-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-(2-metoxietil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2,4-diamina;
- 3-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)-metil)pirimidin-4-ilamino)propanonitrilo;
- 55 • 4-((3-fluoroazetidin-1-il)etil)-N-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2-amina;
- 4-((dimetilamino)metil)-N-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2-amina;
- 60 • 4-(1-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-N-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)pirimidin-2-amina;
- 1-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)-metil)pirimidin-4-il)etanol;
- 65 • 2-(2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)-metil)pirimidin-4-il)butan-2-ol;
- (2-(3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)-metil)pirimidin-4-il)(fenil)metanol;

- 2-(6-((1,3-difluoropropan-2-iloxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol;
- 4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-[[2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidin-2-amina; y
- 2-(6-(1-etoxi-2,2-difluorociclopropil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β .

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β seleccionada del grupo que consiste en síndrome de Down, una angiopatía amiloide β , angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, a trastorno asociado con deterioro cognitivo, DCL ("deterioro cognitivo leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β .

En otro aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una patología relacionada con A β en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la invención se refiere a la composición farmacéutica para su uso en terapia.

El tratamiento de la patología relacionada con A β definido en el presente documento puede aplicarse como única o puede implicar, además del compuesto de la invención, tratamiento conjunto con terapia convencional de valor en el tratamiento de uno o más estados patológicos a los que se hace referencia en el presente documento. Tal terapia convencional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de potenciación cognitiva y/o de la memoria, o agentes antipsicóticos atípicos. Los agentes de potenciación cognitiva, agentes de potenciación de la memoria e inhibidores de la acetilcolinesterasa incluyen onepezil (Aricept), galantamina (Reminyl o Razadyne), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen olanzapina (comercializada como Zyprexa), aripiprazol (comercializada como Abilify), risperidona (comercializada como Risperdal), quetiapina (comercializada como Seroquel), clozapina (comercializada como Clozaril), ziprasidona (comercializada como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializada como Symbyax).

Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de potenciación cognitiva, agentes de potenciación de la memoria y agentes antipsicóticos atípicos, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula

(Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en onepezil (Aricept), galantamina (Reminyl o Razadyne), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen olanzapina (comercializada como Zyprexa), aripiprazol (comercializada como Abilify), risperidona (comercializada como Risperdal), quetiapina (comercializada como Seroquel), clozapina (comercializada como Clozaril), ziprasidona (comercializada como Geodon) y olanzapina/fluoxetina (comercializada como Symbyax), y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La quimioterapia o terapia convencional adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes:

(i) antidepresivos tales como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteon, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina y venlafaxina.

(ii) Antipsicóticos atípicos tales como quetiapina.

(iii) Antipsicóticos tales como amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidilo, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina y ziprasidona.

(iv) Ansiolíticos tales como alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam y zolazepam.

(v) Anticonvulsivos tales como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrogina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, rufinamida, topiramato, valproato, vigabatrina y zonisamida.

(vi) Terapias contra el Alzheimer tales como donepezilo, memantina, rivastigmina, galantamina y tacrina.

(vii) Terapias contra el Parkinson tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAOB tales como selegilina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal.

(viii) Terapias contra la migraña tales como almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, dihidroergotamina, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pizotifeno, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán y zomitriptán.

(ix) Terapias contra el accidente cerebrovascular tales como abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, clopidogrel, eptifibatida, minociclina y traxoprodilo.

(x) Terapias contra la incontinencia urinaria tales como darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina y tolterodina.

(xi) Terapias contra el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, lidocaína y capsaicina, y anticonvulsivos tales como gabapentina y pregabalina, y antidepresivos tales como duloxetina, venlafaxina, amitriptilina y clomipramina.

(xii) Terapias contra el dolor nociceptivo tales como paracetamol; AINE tales como diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, nabumetona, meloxicam y piroxicam; inhibidores selectivos de la COX-2 tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib; y opioides tales como morfina, oxicodona, buprenorfina y tramadol.

(xiii) Terapias contra el insomnio tales como agomelatina, alobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butobarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxicina, meclonalona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon y zolpidem.

(xiv) Estabilizadores del estado de ánimo tales como carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico y verapamilo.

Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en la referencia de publicación.

5 Definiciones

Las definiciones expuestas en esta solicitud pretenden aclarar los términos usados en toda esta solicitud. El término "en el presente documento" significa toda la solicitud.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆", usado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir tanto grupos hidrocarburos alifáticos saturados ramificados como de cadena lineal que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De manera similar, el término "alquilo C₁₋₃" indica un alquilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "fluoro-alquilo C₁₋₆", usado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir tanto grupos hidrocarburos alifáticos saturados ramificados como de cadena lineal, que tienen al menos un sustituyente fluoro y que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos de fluoro-alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo y 3-fluoropropilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "ciano-alquilo C₁₋₆", usado solo o como prefijo, se refiere a un radical alquilo C₁₋₆, tal como se definió anteriormente, sustituido con un grupo ciano. Los grupos ciano-alquilo C₁₋₆ a modo de ejemplo incluyen 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "hidroxi-alquilo C₁₋₆", usado solo o como prefijo, se refiere a un radical alquilo C₁₋₆, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxi-alquilo C₁₋₆ a modo de ejemplo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 1-hidroxi-1-metiletilo.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxilo C₁₋₆", usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical alquilo C₁₋₆ que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxilo C₁₋₆ incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo. De manera similar, el término "alcoxilo C₁₋₃" indica alcoxilo que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆, tal como se definió anteriormente, unido a un radical alquilo C₁₋₆, tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ incluyen metoxietilo y etoxipropilo.

40 Tal como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo heteroaromático monocíclico que tiene 5 ó 6 miembros de anillo y en el que al menos un miembro de anillo es nitrógeno. Los ejemplos incluyen piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃₋₇", usado solo o como sufijo o prefijo, indica un grupo alquilo saturado cíclico que tiene un tamaño de anillo de desde 3 hasta 7 átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₇ que está unido a través de un radical alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo y 2-ciclohexiletilo.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de anillo en el que 1 ó 2 átomos de anillo se seleccionan independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno, y los átomos de anillo restantes son carbono. Cuando está presente, el átomo de azufre puede estar en una forma oxidada (es decir, S=O u O=S=O). Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiopianilo, 1-óxido de tetrahidro-tiopianilo y 1,1-dióxido de tetrahidro-tiopianilo.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclil-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo heterociclilo que está unido a través de un radical alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de heterociclil-alquilo C₁₋₆ incluyen tetrahidropiran-4-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-(4-morfolinil)metilo y 2-(piperazin-1-il)etilo.

70 Tal como se usa en el presente documento, el término "fenil-alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo fenilo que está unido a través de un radical alquilo C₁₋₃. Los ejemplos de fenil-alquilo C₁₋₃ incluyen fenilmetilo (bencilo), 1-feniletilo y 2-

feniletilo.

5 Cuando R^{2A} y R^{2B}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros, este anillo es un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o la circunstancia posteriormente descrito puede producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no.

15 Tal como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una razón beneficio/riesgo razonable.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo protector" significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de grupos protectores se ha revisado ampliamente (véase, por ejemplo Jarowicki, K.; Kocienski, P. Perkin Trans. 1, 2001, tomo 18, pág. 2109).

25 Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas de los compuestos dados a conocer, en las que el compuesto original se modifica produciendo sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos como dietil éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

35 Puede existir una variedad de compuestos en la presente invención en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención considera todos los compuestos de este tipo, incluyendo tautómeros, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, como cubiertos dentro del alcance de esta invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos los isómeros de este tipo, así como mezclas de los mismos, se pretende que estén incluidos en esta invención. Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas racémicas u ópticamente activas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o síntesis usando reactivos ópticamente activos. Cuando se requiera, puede lograrse la separación del material racémico mediante métodos conocidos en la técnica. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas, a menos que se indique específicamente la forma isomérica o estereoquímica específica. Tal como se usa en el presente documento, "tautómero" significa otros isómeros estructurales que existen en equilibrio que resultan de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, se produce tautomerismo ceto-enol cuando el compuesto resultante tiene las propiedades de tanto una cetona como un alcohol insaturado.

55 Los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen además hidratos y solvatos de los mismos.

60 Los compuestos y las sales descritos en esta memoria descriptiva pueden ser compuestos isotópicamente marcados (o "radiomarcados"). En ese caso, se sustituyen uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrados normalmente en la naturaleza (es decir, que se producen de manera natural). Los ejemplos de isótopos adecuados que pueden incorporarse incluyen ²H (también escrito como "D" de deuterio), ³H (también escrito como "T" de tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se usa dependerá de la aplicación específica de ese derivado radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de competición y marcaje de receptor *in vitro*, a menudo son útiles compuestos que incorporan ³H o ¹⁴C. Para aplicaciones de radiodiagnóstico por imagen a menudo son útiles ¹¹C o ¹⁸F. En algunas realizaciones, el radionúclido es ³H. En algunas realizaciones, el radionúclido es ¹⁴C. En algunas realizaciones, el radionúclido es ¹¹C. Y en algunas realizaciones, el radionúclido es

¹⁸F.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, mediante inhalación, insuflación, por vía sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

La dosificación y frecuencia de administración óptimas dependerán del estado particular que esté tratándose y su gravedad; la edad, el sexo, la estatura y el peso, la dieta y el estado físico general del paciente particular; otros medicamentos que pueda estar tomando el paciente; la vía de administración; la formulación; y otros diversos factores conocidos por médicos y otros expertos en la técnica.

La cantidad del compuesto que va a administrarse variará para el paciente que está tratándose y variará entre aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente dosificaciones a partir de esta divulgación y el conocimiento en la técnica. Por tanto, el experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de compuesto y aditivos opcionales, vehículos, y/o portador en las composiciones y que van a administrarse en los métodos de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los portadores farmacéuticamente aceptables, inertes pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

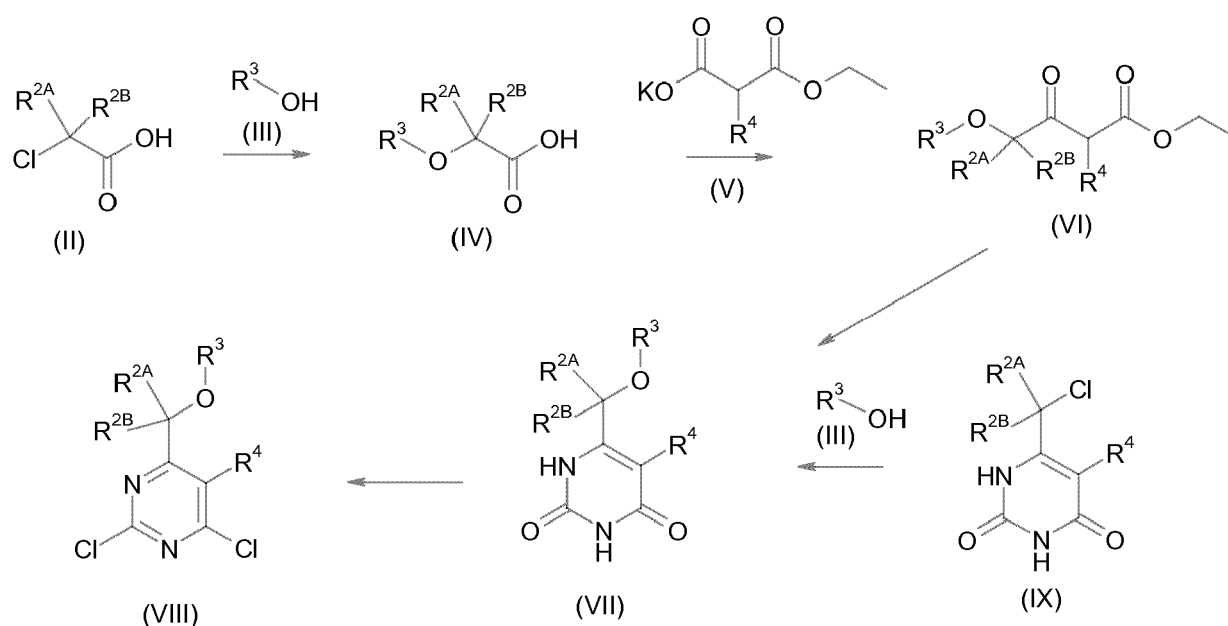
Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes de disgregación de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

Preparación de compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos mediante los procedimientos descritos a continuación. En toda la siguiente descripción de tales procedimientos se entiende que, cuando sea apropiado, se añadirán grupos protectores adecuados a, y posteriormente se eliminarán de los diversos reactivos y productos intermedios de una manera que entenderá rápidamente un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores así como ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis por T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Cuando sea necesario, puede alterarse el orden de las etapas del procedimiento de reacción tales como introducción de sustituyentes.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse según los esquemas 1-8.

Esquema 1. Síntesis de productos intermedios de dicloropirimidina

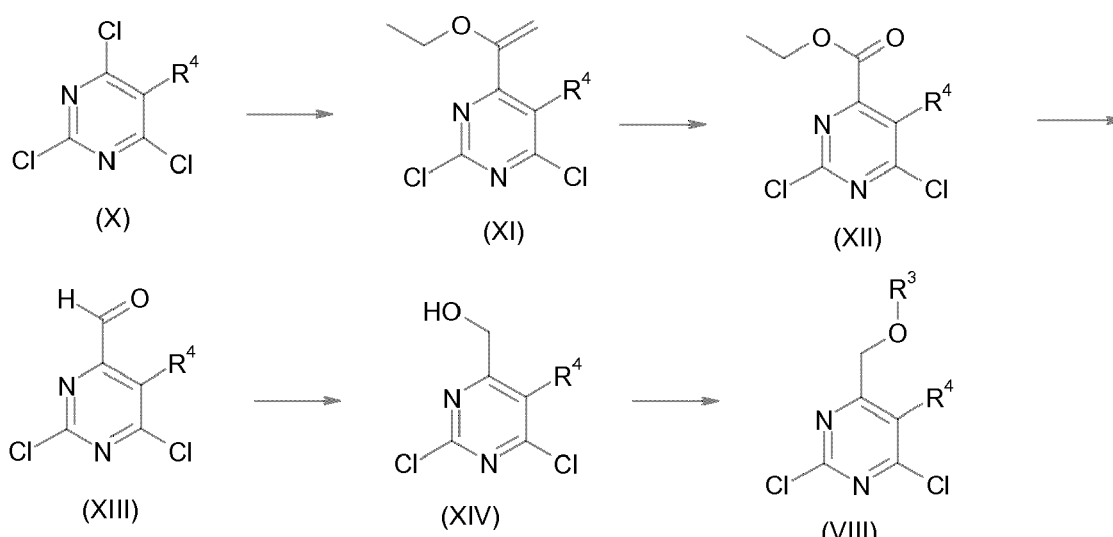


Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un alcohol de fórmula (III) en presencia de una base, tal como

hidruro de sodio, en un disolvente, tal como THF, para dar un compuesto de fórmula (IV). La reacción se ejecuta a temperaturas de entre 20°C y 100°C. El compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) en presencia de, por ejemplo, di(1H-imidazol-1-il)metanona, cloruro de magnesio y trietilamina en un disolvente tal como acetonitrilo para dar un compuesto de fórmula (VI). El compuesto (VI) se cicla luego en presencia de urea, alternativamente tiourea, seguido por tratamiento con, por ejemplo, ácido bromoacético para dar un compuesto de fórmula (VII). La reacción de ciclación se ejecuta a temperaturas en el intervalo de 100°C a 170°C. Un compuesto de fórmula (VII) se trata posteriormente con un agente de cloración tal como oxiclورو de fósforo, opcionalmente en presencia de 4-dimetilanilina, a temperaturas en el intervalo de 50°C a 150°C para dar un compuesto de fórmula (VIII).

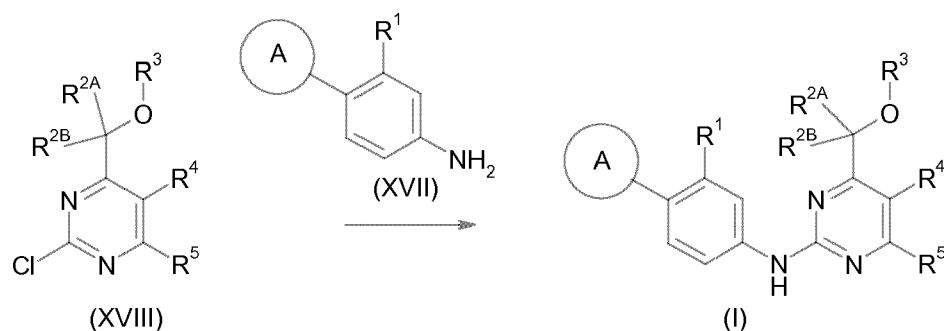
Alternativamente, cuando R^{2A} y R^{2B} son cada uno H, un compuesto de fórmula (IX) puede tratarse con un alcohol de fórmula (III) en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, en un disolvente, tal como DMF, a temperaturas en el intervalo de 50°C a 150°C para dar un compuesto de fórmula (VII).

Esquema 2. Síntesis de productos intermedios de dicloropirimidina (vía alternativa; $R^{2A} = R^{2B} = H$)



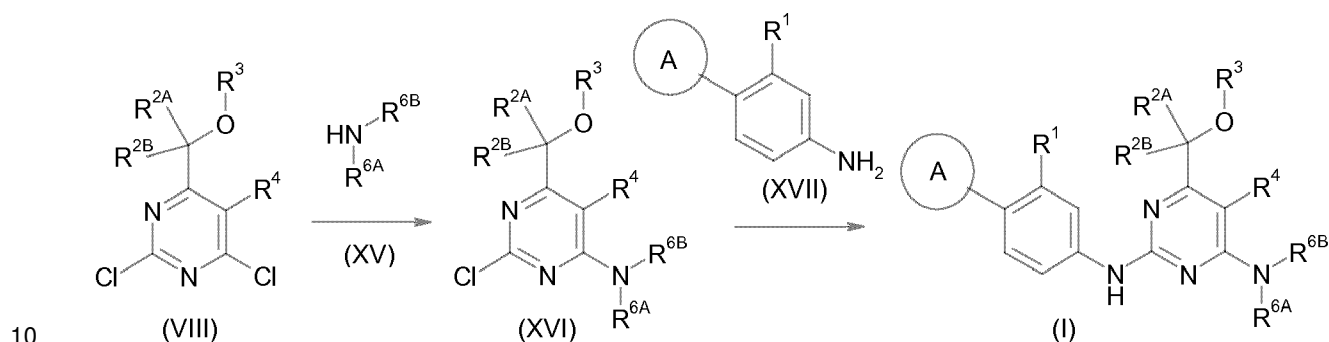
Quando R^{2A} y R^{2B} son cada uno H, los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse tal como se muestra en el esquema 2. Un compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con un compuesto de etoxivinilo organometálico tal como etoxiviniltributilestannano en condiciones de Stille en presencia de un catalizador tal como dicloro[bis(trifenilfosfano)]paladio (II) para dar un compuesto de fórmula (XI). El compuesto de fórmula (XI) se escinde entonces de manera oxidativa a un compuesto de fórmula (XII) usando, por ejemplo, metaperyodato de sodio y permanganato de potasio en una mezcla de disolvente tal como dioxano y agua, y luego se reduce en dos etapas mediante un compuesto de fórmula (XIII) para dar un compuesto de fórmula (XIV). Los ejemplos de las condiciones usadas en la primera etapa son DIBAL-H, en una mezcla de disolvente tal como hexano y DCM, a temperaturas en el intervalo de -80°C a 0°C, y en la segunda etapa borohidruro de sodio en un disolvente tal como etanol, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético, a temperaturas en el intervalo de 0°C a 50°C. El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar entonces con un alcohol R^3OH en condiciones de Mitsunobu usando, por ejemplo, tributillfosfina y (azodicarbonil)dipiperidina en un disolvente tal como DCM a temperaturas en el intervalo de 0°C a -50°C, o con un haluro de alquilo de fórmula R^3X en presencia de una base tal como hidruro de sodio, para dar un compuesto de fórmula (VIII) donde R^{2A} y R^{2B} son cada uno hidrógeno. Alternativamente, un compuesto de fórmula (XIV) puede transformarse en el compuesto de sulfonilo correspondiente, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de metilsulfonilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina a temperaturas de entre -50°C y t.a., y luego se hace reaccionar con un alcohol R^3OH , en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como sulfato de tetrabutilamonio, y en un disolvente tal como benceno, para dar un compuesto de fórmula (VIII).

Esquema 3. Síntesis de compuestos de fórmula (I).



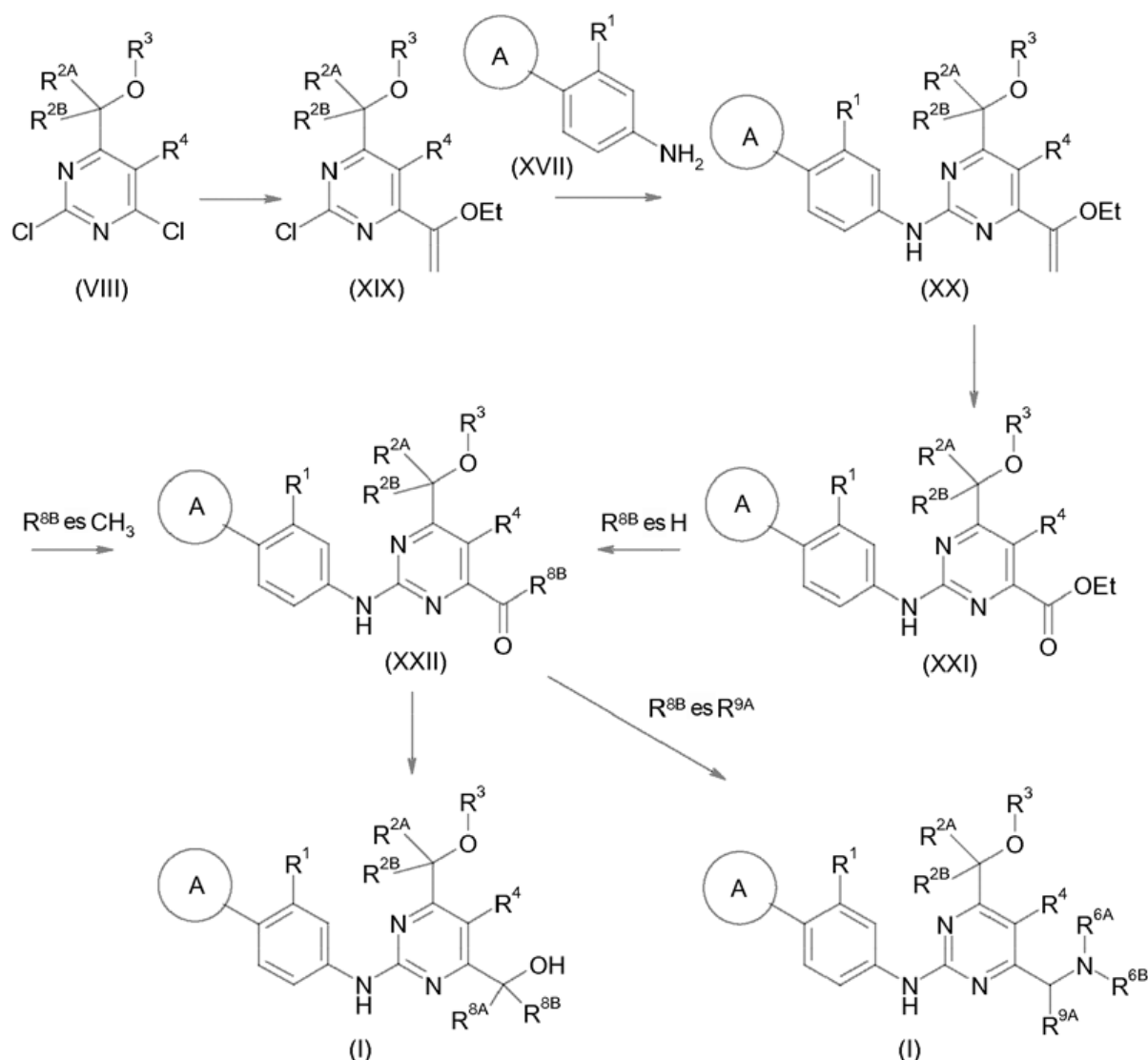
5 Un compuesto de fórmula (XVIII), en la que está presente un grupo R^5 apropiado, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XVII) en condiciones de Buchwald-Hartwig para dar un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de reactivos usados en esta reacción son acetato de paladio (II) como catalizador, 2-(diclohexilfosfino)bifenilo como ligando, carbonato de cesio como base y dioxano como disolvente.

Esquema 4. Síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es $-NR^{6A}R^{6B}$.

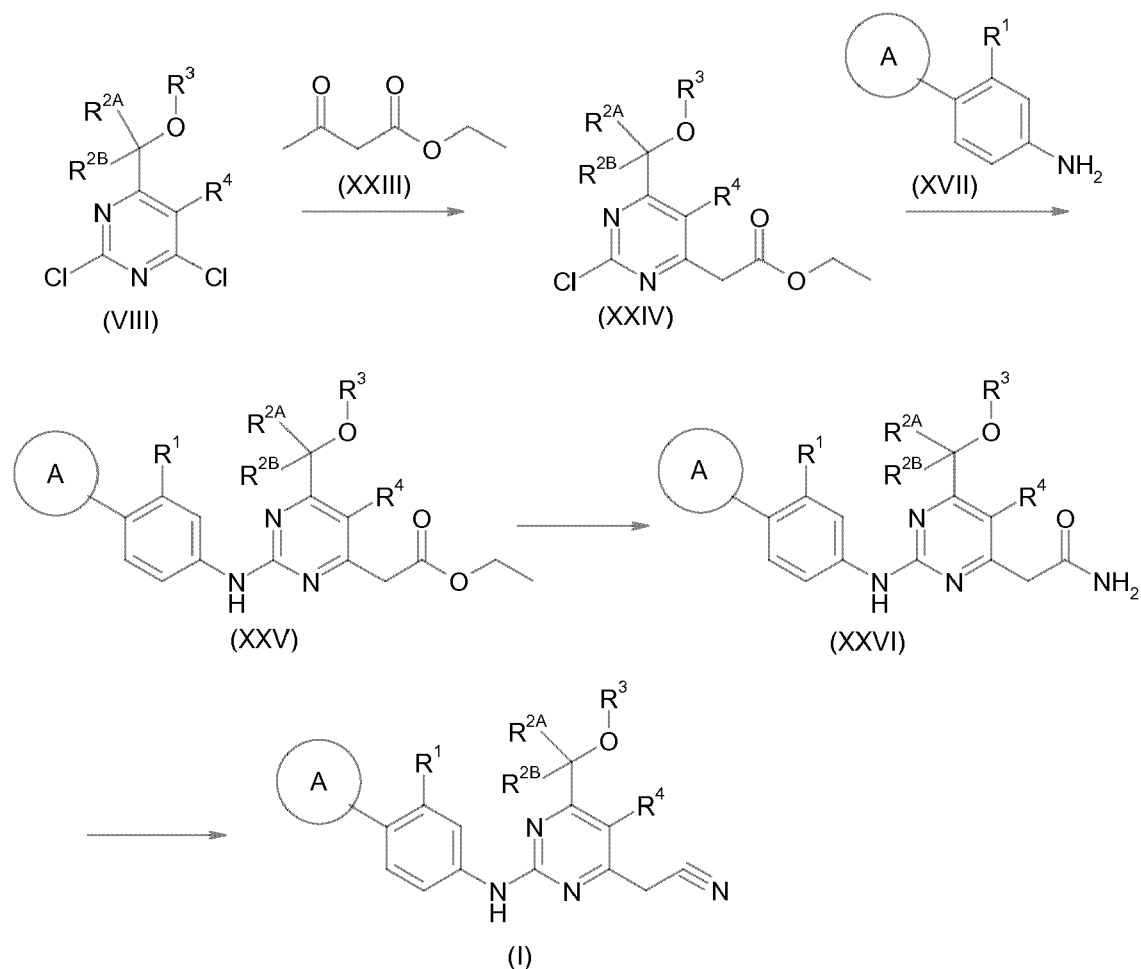


10 Un compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con una amina de fórmula (XV), opcionalmente en presencia de una base tal como metóxido de sodio o trietilamina, para dar un compuesto de fórmula (XVI). Esta reacción se realiza en un disolvente tal como acetonitrilo o DMF a temperaturas en el intervalo de -10°C a 100°C . El compuesto de fórmula (XVI) se hace entonces reaccionar con un compuesto de fórmula (XVII) en condiciones de Buchwald-Hartwig para dar un compuesto de fórmula (I) donde R^5 es $-NR^{6A}R^{6B}$. Los ejemplos de reactivos usados en la reacción de Buchwald-Hartwig son acetato de paladio (II) como catalizador, 2-(diclohexilfosfino)bifenilo como ligando, carbonato de cesio como base y dioxano como disolvente.

20 *Esquema 5. Síntesis de compuestos de fórmula (I), en la que R^5 es $-C(R^{6A})(R^{6B})OH$ o $-CH(R^{6A})-NR^{6A}R^{6B}$.*



- Un compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto de etoxivinilo organometálico tal como etoxiviniltributylestannano en condiciones de Stille para dar un compuesto de fórmula (XIX). El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar entonces con un compuesto de fórmula (XVII) en condiciones de Buchwald-Hartwig para dar un compuesto de fórmula (XX). El compuesto de fórmula (XX) puede hidrolizarse en condiciones ácidas para dar un compuesto de fórmula (XXII) donde R^{8B} es metilo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, en disolventes tales como agua y dioxano, y a temperaturas en el intervalo de 20°C a 100°C. Alternativamente, un compuesto de fórmula (XX) puede escindir-se oxidativamente, en presencia de, por ejemplo, metaperyodato de sodio y permanganato de potasio en disolventes tales como agua y dioxano, para dar un compuesto de fórmula (XXI). El compuesto de fórmula (XXI) se transforma entonces en un compuesto de fórmula (XXII) donde R^{8B} es hidrógeno en presencia de un agente reductor adecuado tal como DIBAL-H en disolventes tales como hexano y diclorometano a temperaturas en el intervalo de -78°C a 20°C.
- Un compuesto de fórmula (XXII) se transforma en un compuesto de fórmula (I) donde R^5 es $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$ por medio de una reacción con un reactivo organometálico tal como un reactivo de Grignard $R^{8A}MgCl$ o $R^{8A}MgBr$, opcionalmente en presencia de un aditivo tal como cloruro de litio, en un disolvente etéreo tal como THF, dioxano o dietil éter, y a temperaturas en el intervalo de -78°C a 30°C.
- Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXII) se transforma en un compuesto de fórmula (I) donde R^5 es hidrógeno en presencia de un agente reductor adecuado tal como DIBAL-H en disolventes tales como hexano y diclorometano a temperaturas en el intervalo de -78°C a 20°C.
- Un compuesto de fórmula (XXII) se convierte en un compuesto de fórmula (I) donde R^5 es $-CH(R^{9A})-N(R^{6A})(R^{6B})$ mediante aminación reductora usando una amina adecuada $(R^{6A})(R^{6B})NH$ y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido cítrico o ácido acético.

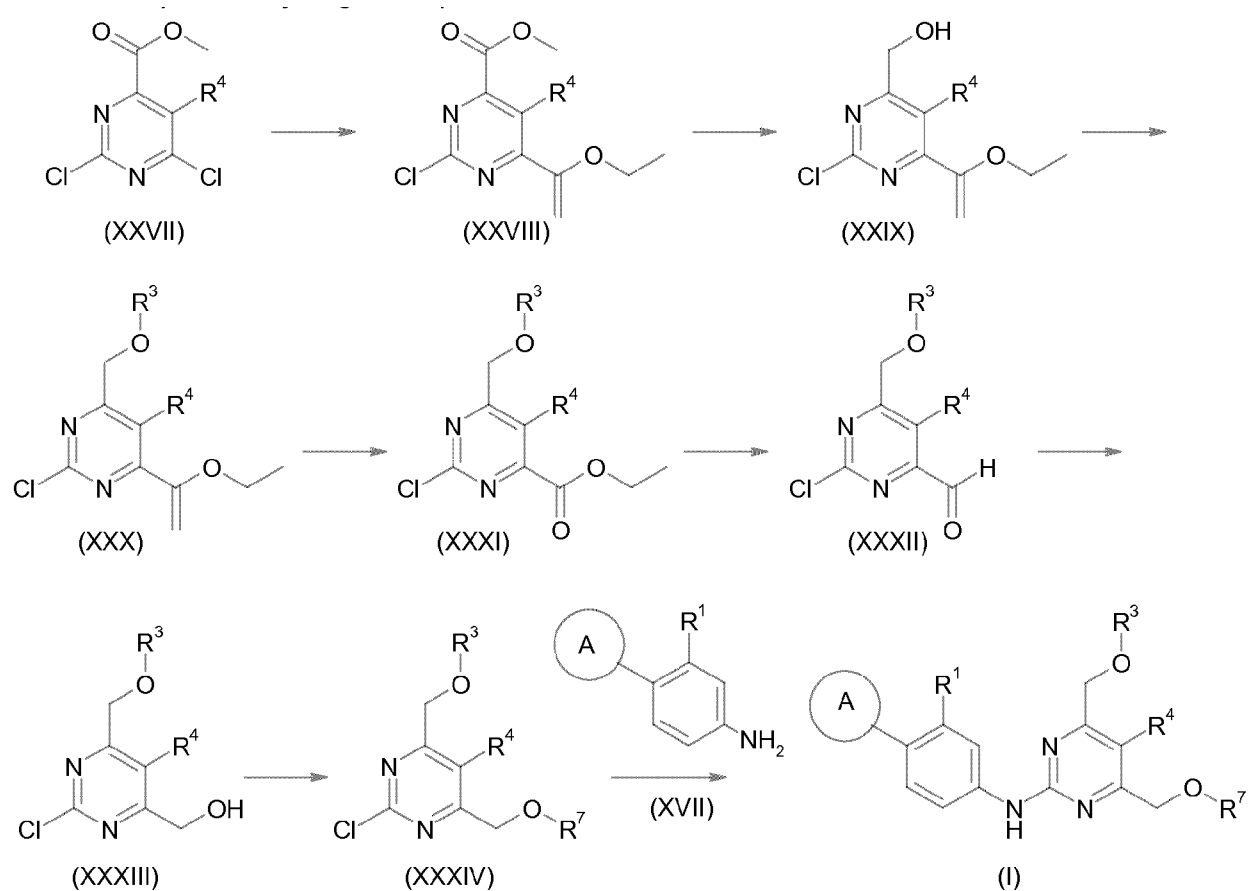
Esquema 6. Síntesis de compuestos de fórmula (I), en el que R^5 es cianometilo.

5

Un compuesto de fórmula (VIII) puede transformarse en un compuesto de fórmula (XXIV) mediante reacción con la sal de sodio de un compuesto de fórmula (XXIII), que puede formarse en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como THF, y a una temperatura en el intervalo de -20°C a 25°C. La reacción con (VIII) se realiza en un disolvente tal como tolueno a temperaturas en el intervalo de 20°C a 150°C. Un compuesto de fórmula (XXIV) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XVII) en condiciones de Buchwald-Hartwig para dar un compuesto de fórmula (XXV), que puede convertirse en un compuesto de fórmula (XXVI) usando, por ejemplo, hidróxido de amonio en presencia de una cantidad de catalizador de cianuro de potasio. Un compuesto de fórmula (XXVI) puede deshidratarse para dar un compuesto de fórmula (I) donde R^5 es cianometilo usando, por ejemplo, oxiclórico de fósforo opcionalmente en presencia de dimetilnilina.

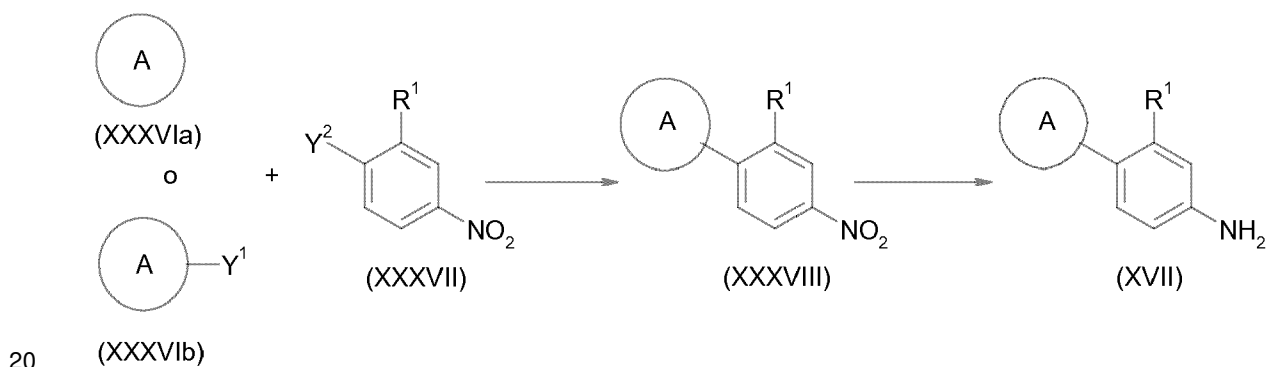
15

Esquema 7. Síntesis de compuestos diana I en los que $R^5 = -CH_2OR^7$.



- Un compuesto de fórmula (XXVII) puede transformarse en un compuesto de fórmula (XXVIII) usando el mismo método que para transformar un compuesto de fórmula (X) en un compuesto de fórmula (XI) (esquema 2). El compuesto de fórmula (XXVIII) puede transformarse entonces en un compuesto de fórmula (XXIX) usando un agente reductor tal como DIBAL-H en disolventes tales como hexano y diclorometano a temperaturas en el intervalo de -78°C y 20°C . El compuesto de fórmula (XXIX) puede transformarse en un compuesto de fórmula (XXX) usando los métodos descritos anteriormente para transformar un compuesto de fórmula (XIV) en un compuesto de fórmula (VIII). La transformación adicional de un compuesto de fórmula (XXX) en un compuesto (XXXII) por medio de compuestos de fórmula (XXXI) y (XXXII) puede realizarse usando el método descrito para la transformación de un compuesto de fórmula (XI) en un compuesto de fórmula (XIV), por medio de compuestos de fórmula (XII) y (XIII). Un compuesto de fórmula (XXXIII) puede transformarse en un compuesto de fórmula (XXXIV) mediante reacción con un compuesto R^7OH o R^7X donde X es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo o sulfonilo, usando las condiciones descritas para la transformación de un compuesto de fórmula (XIV) en un compuesto de fórmula (VIII). Un compuesto de fórmula (XXXIV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVII), usando condiciones de Buchwald-Hartwig, para dar un compuesto de fórmula (I) donde R^5 es $-\text{CH}_2\text{OR}^7$.

Esquema 8. Síntesis de compuestos intermedios de fórmula (XVII).



Si el anillo A está unido al anillo fenilo a través de un átomo de nitrógeno, un compuesto de heteroarilo de fórmula (XXXVIa) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXVII) en la que Y^2 es flúor, cloro o bromo, para dar

un compuesto de fórmula (XXXVIII). La reacción se realiza en presencia de una base tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio en un disolvente tal como acetonitrilo, DMSO o DMF a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20°C y 150°C. Alternativamente, la reacción puede catalizarse mediante, por ejemplo, yoduro de Cu (I). Si el anillo A está unido al anillo fenilo a través de un átomo de carbono, un compuesto de heteroarilo de fórmula (XXXVIb) en la que Y¹ es, por ejemplo, trialquilestannano, ácido borónico o éster borónico, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXVII) en la que Y² es cloro, bromo, yodo o triflato, para dar un compuesto de fórmula (XXXVIII). Esta reacción se realiza en condiciones de Stille o Suzuki en presencia de, por ejemplo, un catalizador de paladio, un ligando y una base. Alternativamente, el anillo heterocíclico A también puede formarse sobre el anillo fenilo. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XXXVII) en la que Y² es -C(O)CH₂Br puede transformarse en varias etapas para formar un anillo oxazol adecuadamente sustituido. Un compuesto de fórmula (XXXVIII) puede transformarse en un compuesto de fórmula (XVII) usando condiciones convencionales, por ejemplo hidrogenación catalítica con paladio sobre carbón.

Métodos generales

Se registraron espectros de RMN sobre un espectrómetro para RMN de 400 MHz o 500 MHz equipado con una sonda de configuración adecuada. Se registraron los espectros a temperatura ambiental a menos que se declare lo contrario. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm hacia abajo y hacia arriba de TMS (0,00 ppm). Se usaron las siguientes señales de referencia: TMS δ 0,00, o la señal de disolvente residual de DMSO-d₆ δ 2,50, CD₃OD δ 3,30, acetona-d₆ 2,04 o CDCl₃ δ 7,27 (a menos que se indique lo contrario). Las multiplicidades de resonancia se indican s, d, t, q, m, a y ap para singlete, doblete, triplete, cuartete, multiplete, amplio y aparente, respectivamente. Se realizó cromatografía de líquidos a alta presión preparativa o analítica (HPLC) en una columna de fase inversa (RP). Se aplicó un gradiente lineal usando, por ejemplo, fase móvil A (ácido fórmico al 0,1% en H₂O MilliQ o NH₃ al 0,1% en H₂O MilliQ o NH₄OAc 10 mM y CH₃CN al 5% en H₂O MilliQ) y B (CH₃OH o CH₃CN). Se realizaron análisis de espectrómetro de masas (EM) en modo iónico positivo y/o negativo usando ionización de electropulverización (ESI+/-), fotoionización a presión atmosférica (APPI+/-) y/o ionización química a presión atmosférica (APCI+/-). Se realizó cromatografía de gases (CG) en un CG equipado con un espectrómetro de masas (EM) o un detector de ionización de llama (FID). La fuente de iones de EM fue o bien un impacto de electrones (IE) o bien una ionización química (IQ, gas reactivo metano). Se realizó cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en una columna de fase recta. Se aplicó un flujo isocrático usando fase móvil A (CO₂) y, por ejemplo, fase móvil B (MeOH, EtOH o IPA que contiene opcionalmente DEA).

Los compuestos se han nombrado usando el software CambridgeSoft MedChem ELN v2.1, la herramienta de nombre en reaxys (reaxys.com) o son según convención IUPAC.

Abreviaturas

Ac. acuoso

DCE dicloroetano

DCM diclorometano

DMA dimetilacetamida

DMF dimetilformamida

EtOAc acetato de etilo

MeOH metanol

MTBE metil-tercbutiléter

t.a. temperatura ambiente

Sat. saturado

(s) sólido

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

TMS tetrametilsilano

Preparación de materiales de partida

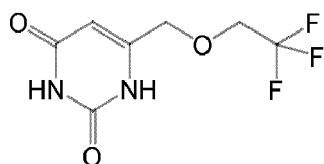
Los materiales de partida para la síntesis de los ejemplos o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía.

5 Ejemplos

Los compuestos descritos en esta memoria descriptiva se ilustran adicionalmente en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan sólo a modo de ilustración y no son limitativos.

10 Producto intermedio 1

6-((2,2,2-Trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

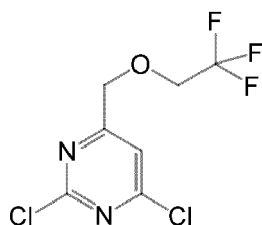


15 Se calentó una mezcla de 6-(clorometil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1 g, 6,23 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (2,235 ml, 31,14 mmol) y carbonato de cesio (6,09 g, 18,68 mmol) en dimetilformamida (10 ml) en un horno microondas a 100°C durante 30 min. Se filtró la mezcla y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se trató el residuo con HCl diluido (pH 4,5) y se enfrió hasta 0°C. Se recogieron los cristales resultantes mediante filtración y se secaron en un
20 cámara de vacío para dar el compuesto del título, 0,92 g (66%).

EM (APCI⁻) m/z 223 (M-H)⁻. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) [2] ppm 4,18 (q, 2 H) 4,36 (s, 2 H) 5,49 (s, 1 H) 10,93 (s a, 1 H) 11,03 (s a, 1 H).

25 Producto intermedio 2

2,4-Dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina

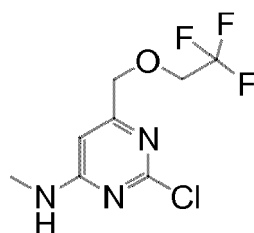


30 Se añadió (dimetilamino)benceno (0,990 ml, 7,81 mmol) a oxiclورو de fósforo (10,40 ml, 111,54 mmol) bajo nitrógeno con agitación. Se añadió 6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2,5 g, 11,15 mmol) y se calentó la mezcla a 110°C hasta que se volvió homogénea (aproximadamente 10-15 min). Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiental y se vertió cuidadosamente en agua helada. Después de que se terminara la reacción
35 exotérmica, se extrajo la mezcla dos veces con diclorometano. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, luego se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío para dar el producto del título, 2,67 g (92%).

40 EM (APCI⁺) m/z 261 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) [2] ppm 4,03 (q, 2 H) 4,77 (s, 2 H) 7,51 (t, 1 H).

Producto intermedio 3

2-Cloro-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina



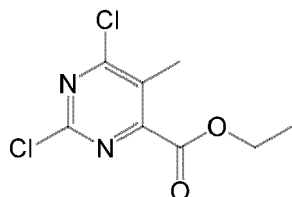
45

Se añadió una disolución de metilamina (0,382 ml de disolución al 33% en etanol absoluto, 3,06 mmol) a una disolución de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (200 mg, 0,77 mmol) en acetonitrilo (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 30 minutos. Se retiraron los disolventes a vacío, y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título, 135 mg, (69%).

EM (ES⁺) m/z 256 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,01 (s a, 3 H) 3,97 (q, 2 H) 4,59 (s a, 2 H) 6,43 (s, 1 H).

Producto intermedio 4

2,6-Dicloro-5-metilpirimidin-4-carboxilato de etilo

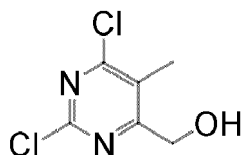


Se suspendió metaperyodato de sodio (2,111 g, 9,87 mmol) en agua (20 ml) y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadió 2,4-dicloro-6-(1-etoxivinil)-5-metilpirimidina (1,15 g, 4,93 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (40 ml) seguido por permanganato de potasio (0,117 g, 0,74 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h. Se filtró la mezcla. Se diluyó el filtrado con disoluciones saturadas de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente del 0-30% de acetato de etilo en heptano produjo el producto del título, 0,67 g (58%).

EM (APCI⁺) m/z 235 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 4,47 (q, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,43 (t, 3 H).

Producto intermedio 5

(2,6-Dicloro-5-metilpirimidin-4-il)metanol

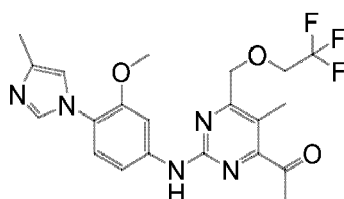


A una disolución de 2,6-dicloro-5-metilpirimidin-4-carbaldehído (0,325 g, 1,70 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,032 g, 0,85 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió ácido acético (4 gotas) y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se trató el residuo con disolución al 10% de metanol en cloroformo (10 ml). Se filtró la suspensión a través de una almohadilla de gel de sílice. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna en sílice usando un gradiente del 0-4% de metanol en diclorometano como eluyente para dar el producto del título, 0,23 g (71%).

EM (APCI⁺) m/z 193 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 2,25 (s, 3 H), 3,86 (s a, 1H), 4,72 (s, 2 H).

Producto intermedio 6

1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanol

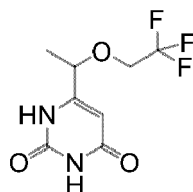


Se calentó una disolución de 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina (52 mg, 0,11 mmol) en dioxano (4 ml), agua (0,5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,028 ml, 0,33 mmol) a 40°C durante 35 min. Se añadieron bicarbonato de sodio (40 mg) y agua (2 ml). Se retiraron los compuestos volátiles a vacío, se coevaporó el residuo con dioxano para dar el compuesto del título.

5 EM (APCI⁺) m/z 450 (M+H)⁺.

Producto intermedio 7

10 6-(1-(2,2,2-Trifluoroetoxi)etil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

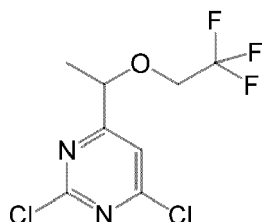


15 Se calentó una mezcla de 3-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pentanoato de etilo (3,29 g, 13,58 mmol) y urea (0,816 g, 13,58 mmol) a 160°C bajo nitrógeno durante 10 h. Se añadió una disolución de carbonato de potasio (3,8 g) en agua (30 ml) y se extrajo la mezcla con MTBE (20 ml). Se acidificó la fase acuosa hasta pH 2 y se extrajo con MTBE (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el producto del título, 1,35 g (42%).

20 EM (APCI⁺) m/z 239 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [?] ppm 1,37 (d, 3 H) 4,10 (q, 2 H) 4,32 (q, 1 H) 5,45 (s, 1 H).

Producto intermedio 8

25 2,4-Dicloro-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidina

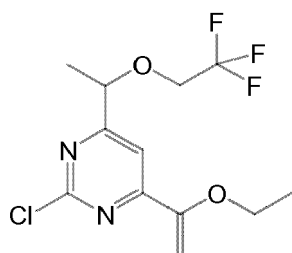


30 Se añadió (dimetilamino)benceno (0,503 ml, 3,97 mmol) bajo nitrógeno a oxiclورو de fósforo con agitación (5,28 ml, 56,68 mmol), seguido por la adición de 6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1,35 g, 5,67 mmol). Se calentó la mezcla a 110°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla y se vertió a hielo y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice y se concentró a vacío para dar el compuesto del título, 0,5 g (32%).

35 EM (APCI⁺) m/z 275 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 1,56 (d, 3 H) 3,83 - 3,98 (m, 2 H) 4,63 (q, 1 H) 7,50 (s, 1 H).

Producto intermedio 9

40 2-Cloro-4-(1-etoxivinil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidina



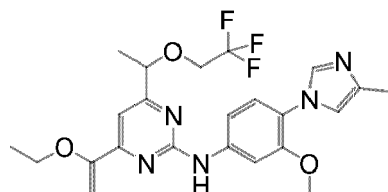
Se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (0,466 ml, 1,38 mmol) a una disolución desgasificada de 2,4-dicloro-6-(1-

(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidina (0,379 g, 1,38 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,019 g, 0,03 mmol) en dimetilformamida (8 ml) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a 80°C durante 1,5 h, luego se enfrió y se vertió en una disolución de fluoruro de potasio (2 g) en agua (40 ml). Se extrajo la mezcla con MTBE (2x50 ml), se lavó la fase orgánica con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con diclorometano para dar el producto del título, 350 mg (82%).

EM (APCI⁺) m/z 311 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (t, 3 H) 1,55 (d, 3 H) 3,86 (q, 2 H) 3,98 (q, 2 H) 4,59 (d, 1 H) 4,63 (q, 1 H) 5,74 (d, 1 H) 7,73 (s, 1 H).

10 Producto intermedio 10

4-(1-Etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidin-2-amina

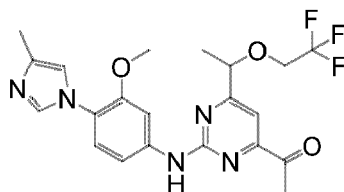


15 Se mezclaron 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidina (0,35 g, 1,13 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (0,275 g, 1,35 mmol), acetato de paladio (II) (0,038 g, 0,17 mmol), bifenilo de 2-(diciclohexilfosfina) (0,059 g, 0,17 mmol), carbonato de cesio (0,734 g, 2,25 mmol) y dioxano (4 ml) en un vial. Se tapó el vial, se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción mediante irradiación de microondas a 120°C durante 2,5 h, se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. Se eluyó la almohadilla con metanol al 10% en acetato de etilo. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente del 0-10% de metanol en diclorometano como eluyente para dar el producto del título, 0,38 mg (70%).

25 EM (APCI⁺) m/z 478,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,47 (t, 3 H) 1,57 (d, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,83 (m, 1 H) 3,89 (s, 1 H) 3,91 (m, 1 H) 3,98 (q, 2 H) 4,50 (d, 1 H) 4,55 (q, 1 H) 5,60 (d, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,04 (dd, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 7,28 (d, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,90 (d, 1 H).

30 Producto intermedio 11

1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidin-4-il)etanona

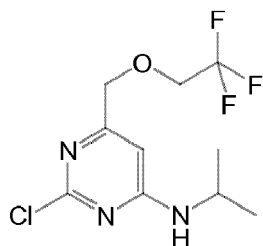


35 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,202 ml, 2,39 mmol) a una disolución de 4-(1-etoxi-vinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-pirimidin-2-amina (0,38 g, 0,80 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (3 ml). Se calentó la disolución a 40°C durante 0,5 h, se enfrió y se neutralizó con bicarbonato de sodio (1 g). Se añadió salmuera (5 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo sobre columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-4% de metanol en diclorometano como eluyente para dar el compuesto del título, 330 mg (92%).

45 EM (APCI⁺) m/z 450 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,57 (d, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,87 - 3,95 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,60 (q, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,67 (d, 1 H) 7,79 (d, 1 H).

45 Producto intermedio 12

2-Cloro-N-isopropil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina

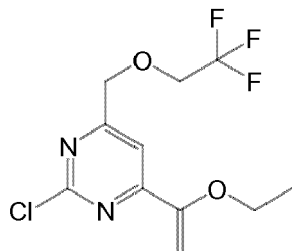


5 Se añadió gota a gota una disolución de isopropilamina (0,102 ml, 1,20 mmol) en metanol (2 ml) a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (104 mg, 0,40 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a.. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa produciendo el compuesto del título 63 mg (56%).

10 EM (ES⁺) m/z 284 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,21 - 1,34 (m, 7 H), 3,98 (q, 2 H), 4,62 (s, 2H), 6,42 (s a, 1 H).

Producto intermedio 13

2-Cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina



15 Se calentó una disolución desgasificada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (7 g, 26,82 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (9,51 ml, 28,16 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (0,376 g, 0,54 mmol) en dimetilformamida (200 ml) bajo argón a 100°C durante 1,5 h. Se vertió la mezcla en una disolución de fluoruro de potasio (20 g) en agua 250 ml, y se extrajo la mezcla con MTBE (300 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. Se cristalizó el residuo a partir de heptano (50 ml) para dar el compuesto del título (4,0 g). Se concentraron las aguas madre a vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente del 0-15% de acetato de etilo en heptano como eluyente para dar una cantidad adicional del compuesto del título (2,9 g), siendo el rendimiento total de 6,45 g (81%).

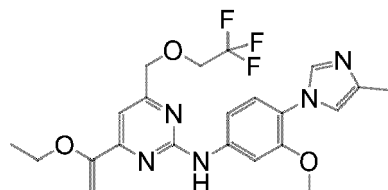
20

25

EM (APCI⁺) m/z 297,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (t, 3 H) 3,98 (q, 2 H) 4,01 (q, 2 H) 4,60 (d, 1 H) 4,76 (s, 2 H) 5,73 (d, 1 H) 7,73 (s, 1 H).

30 Producto intermedio 14

4-(1-Etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina



35 Se tapó, se evacuó y se purgó con nitrógeno un vial que contenía 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (0,29 g, 0,98 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (0,397 g, 1,96 mmol), carbonato de cesio (0,637 g, 1,96 mmol), acetato de paladio (II) (0,033 g, 0,15 mmol), 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo (0,051 g, 0,15 mmol) y dioxano (14 ml). Se calentó la mezcla mediante irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (20 ml). Se filtró la disolución a través de una almohadilla corta de gel de sílice, se lavó la almohadilla con acetato de etilo y disolución al 10% de metanol en acetato de etilo. Se retiraron los disolventes a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando un gradiente del 0-5% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del

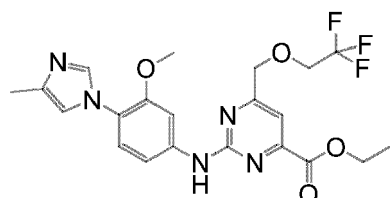
40

título, 418 mg (92%).

EM (APCI⁺) m/z 464 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,46 (t, 3H) 2,31 (d, 3H) 3,88 (s, 3H) 3,99 (m, 4H) 4,50 (d, 1H) 4,69 (s, 2H) 5,59 (d, 1H) 6,88 (d, 1H) 7,03 (dd, 1H) 7,17 (d, 1H) 7,31 (s, 1H) 7,64 (d, 1H) 7,82 (d, 1H).

Producto intermedio 15

2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carboxilato de etilo

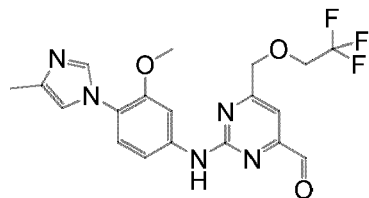


A una disolución de metaperyodato de sodio (1,200 g, 5,61 mmol) y 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina (1,3 g, 2,81 mmol) en una mezcla de agua (30 ml) y 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió permanganato de potasio (0,066 g, 0,42 mmol) en porciones de 10-15 mg en intervalos de 5-8 min a temperatura ambiental. Se filtró la mezcla, se lavó el precipitado con dioxano y acetato de etilo. Se añadieron bicarbonato de sodio y cloruro de sodio al filtrado, se separó la fase orgánica, y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se separó el residuo en una columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-5% de metanol en diclorometano como eluyente para dar el producto del título, 0,96 g (74%).

EM (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 1,45 (t, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,03 (q, 2 H) 4,49 (q, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,92 (s a, 1 H).

Producto intermedio 16

2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído

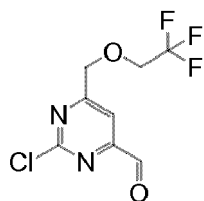


A una disolución de 2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (0,49 g, 1,05 mmol) en diclorometano seco (25 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (2,63 ml, disolución en hexano 1 M, 2,63 mmol), bajo nitrógeno durante 10 min a -78°C. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Se añadió una disolución de hidruro de diisobutilaluminio (2,8 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se extinguió la mezcla con metanol y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiental. Se añadió agua (5 ml), se agitó la suspensión durante 20 min y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Se lavó la almohadilla con disolución al 10% de metanol en diclorometano. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con disolución al 10% de metanol en diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente del 0-5% de metanol en diclorometano para dar los compuestos del título, 318 mg (72%).

EM (APCI⁺) m/z 422 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 2,32 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,03 (q, 2 H) 4,76 (s, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 7,18 (dd, 1 H) 7,23 (d, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 9,95 (s, 1 H).

Producto intermedio 17

2-Cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído

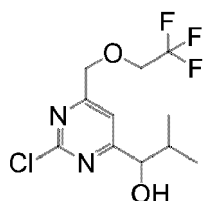


5 Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,21 ml, 1M disolución en hexano, 1,22 mmol), a una disolución de 2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (242 mg, 0,81 mmol) en diclorometano seco (10 ml) bajo nitrógeno a -78°C . Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Se añadió una disolución de hidruro de diisobutilaluminio (1 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se extinguió la mezcla con metanol y se permitió que alcanzara la temperatura ambiental. Se añadieron agua (10 ml) y diclorometano, se ajustó el pH de la fase acuosa hasta 6 mediante la adición de ácido acético. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de gel de sílice y bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con una disolución al 5% de metanol en diclorometano (3 x 10 ml).
10 Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el producto del título, 216 mg (100%).

EM (APCI⁺) m/z 255 (M+H)⁺.

15 Producto intermedio 18

1-(2-Cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)-2-metilpropan-1-ol

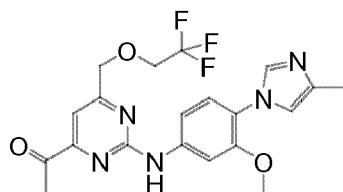


20 Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (0,601 ml, disolución 2 M, 1,20 mmol) a una disolución de 2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído (180 mg, 0,71 mmol) en dietil éter (10 ml) a -30°C . Se extinguió la mezcla con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se extrajo con acetato de etilo (x2).
25 Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice para dar el compuesto del título, 25 mg (12%).

EM (APCI⁺) m/z 299 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) [?] ppm 0,82 (d, 3 H) 1,05 (d, 3 H) 2,14 (m, 1 H) 3,08 (d, 1 H) 4,02 (q, 2 H) 4,57 (t, 1 H) 4,77 (s, 2 H) 7,46 (s, 1 H).

30 Producto intermedio 19

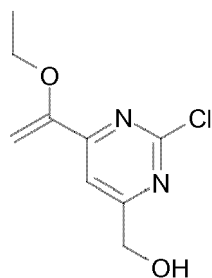
1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanona



35 A una disolución de 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina (0,418 g, 0,90 mmol) se añadieron dioxano (60 ml), agua (3 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,228 ml, 2,71 mmol). Se calentó la disolución a 60°C durante 15 min. Se trató la mezcla con un exceso de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto del título como un sólido 390 mg (99%).
40

45 EM (ES⁺) m/z 436 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) [?] ppm 2,36 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,03 (q, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,78 - 7,82 (m, 1 H).

Producto intermedio 20

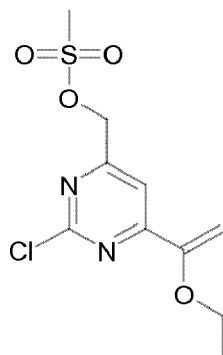
(2-Cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metanol

5 Se disolvió 2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-carboxilato de metilo (3,5 g, 14,4 mmol) en MeOH (35 ml), DMF (24,50 ml) y agua (3,5 ml) mediante calentamiento cuidadoso. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió borohidruro de sodio (1,47 g, 38,9 mmol) en pequeñas porciones (aproximadamente 50 mg cada 5 min) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Tras 3,5 h se añadió ácido acético (3,96 ml, 69,23 mmol). Se evaporó MeOH y se añadió agua. Se extrajo la mezcla con diisopropil éter (3x50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un sólido 1,8 g (58%).

15 EM (ES⁺) *m/z* 215 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (t, 3 H) 3,98 (q, 2 H) 4,59 (d, 1 H) 4,79 (s, 2 H) 5,74 (d, 1 H) 7,60 (s, 1 H).

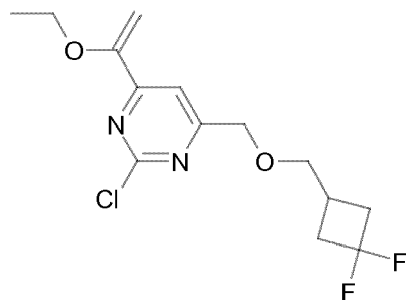
Producto intermedio 21Metanosulfonato de (2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metilo

20



25 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,369 ml, 4,73 mmol) a una disolución helada de (2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metanol (846 mg, 3,94 mmol) en DCM (8 ml) que contenía N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,91 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 10 min. Se añadió DCM (30 ml) y se lavó la mezcla con agua (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título metanosulfonato de (2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metilo (1249 mg, cuant.).

30 EM (ES⁺) *m/z* 293 [M+H]⁺.

Producto intermedio 222-Cloro-4-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)pirimidina

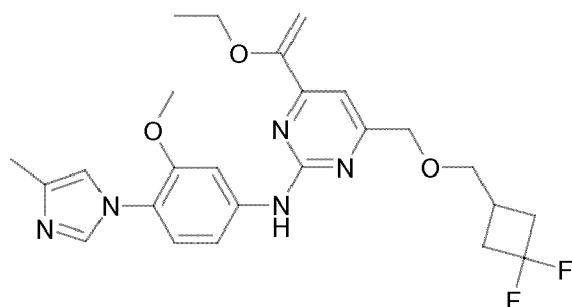
35

A una disolución de metanosulfonato de (2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metilo (0,5 g, 1,71 mmol) en benceno (8 ml) se le añadieron (3,3-difluorociclobutil)metanol (0,313 g, 2,56 mmol), hidróxido de sodio (ac., 5 M, 0,512 ml, 2,56 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,058 g, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente a t.a. durante 72 h. Se extrajo la mezcla con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera al 50%, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente para dar 484 mg de producto bruto. Se añadieron 123 mg de material de un lote diferente sintetizado usando el mismo método. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como una goma (0,110 g, 20%).

EM (ES⁺) *m/z* 215 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (t, 3 H) 2,41 - 2,55 (m, 3 H) 2,64 - 2,76 (m, 2 H) 3,63 (d, 2 H) 3,94 - 4,01 (m, 2 H) 4,59 (d, 1 H) 4,61 (s, 2 H) 5,73 (d, 1 H) 7,72 (s, 1 H).

Producto intermedio 23

4-(((3,3-Difluorociclobutil)metoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

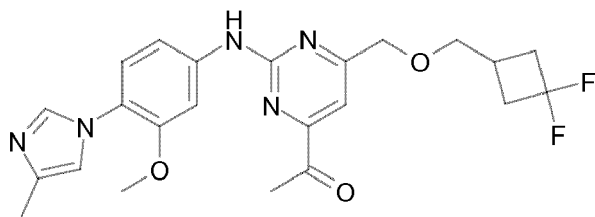


Se calentó una mezcla de 2-cloro-4-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)pirimidina (0,048 g, 0,15 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (0,031 g, 0,15 mmol), carbonato de cesio (0,098 g, 0,30 mmol), acetato de paladio (II) (5 mg, 0,02 mmol) y (2-bifenilil)diciclohexilfosfina (8 mg, 0,02 mmol) en dioxano (2 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de una columna corta de sílice y se eluyó con EtOAc. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0,019 g, 26,0%).

EM (ES⁺) *m/z* 215 [M+H]⁺.

Producto intermedio 24

1-(6-(((3,3-Difluorociclobutil)metoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)etanona

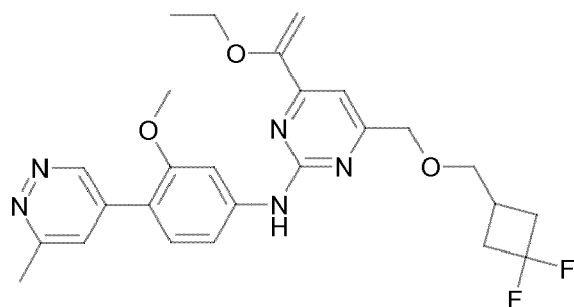


A una disolución de 4-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (17 mg, 0,04 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió agua (0,2 ml) y HCl (9 µl, 0,11 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 20 minutos. Se evaporaron los disolventes y se repartió el residuo entre bicarbonato de sodio acuoso y DCM. Se evaporó la fase orgánica para dar el compuesto del título (16 mg, 100%).

EM (ES⁺) *m/z* 458 [M+H]⁺.

Producto intermedio 25

4-(((3,3-Difluorociclobutil)metoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)pirimidin-2-amina

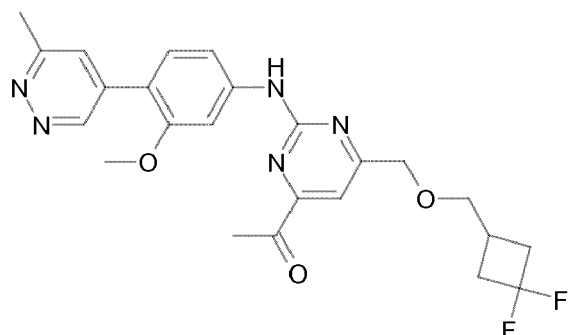


Se calentó una mezcla de 2-cloro-4-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)pirimidina (0,068 g, 0,21 mmol), 3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina (0,046 g, 0,21 mmol), carbonato de cesio (0,139 g, 0,43 mmol), acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol) y (2-bifenilil)diclohexilfosfina (0,011 g, 0,03 mmol) en dioxano (2 ml) bajo argón a 120°C durante 90 min en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón corto de sílice y se eluyó con MeOH al 10% en EtOAc. Se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título (0,109 g, cuant).

EM (ES⁺) m/z 498 [M+H]⁺.

Producto intermedio 26

1-(6-(((3,3-Difluorociclobutil)metoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)etanona

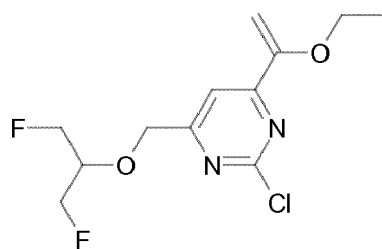


A una disolución de 4-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)pirimidin-2-amina (104 mg, 0,21 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadieron agua (1 ml) y HCl (conc. 0,052 ml, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente y se añadió una disolución de bicarbonato de sodio acuoso saturada al 50%. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica en un separador de fases y se evaporó para dar el compuesto del título (94 mg, 95%).

EM (ES⁺) m/z 470 [M+H]⁺.

Producto intermedio 27

2-Cloro-4-((1,3-difluoropropan-2-iloxi)metil)-6-(1-etoxivinil)pirimidina

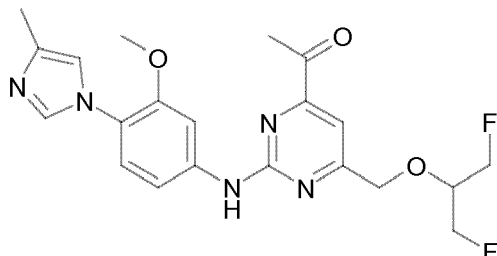


A una disolución de metanosulfonato de (2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metilo (0,50 g, 1,71 mmol) en benceno (10 ml), se le añadió 1,3-difluoro-2-propanol (0,246 g, 2,56 mmol). Se añadieron hidróxido de sodio (5 M (ac), 0,512 ml, 2,56 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,058 g, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente a t.a. durante la noche. Se filtró la mezcla a través de un tapón corto de sílice con sulfato de magnesio. Se eluyó el tapón de filtro con EtOAc y se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido (0,054 g, 11%).

EM (ES⁺) *m/z* 293 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (t, 3 H) 3,91 - 4,05 (m, 3 H) 4,54 - 4,59 (m, 3 H) 4,66 - 4,70 (m, 2 H) 4,80 (s, 2 H) 5,72 (d, 1 H) 7,78 (s, 1 H).

5 Producto intermedio 28

1-(6-((1,3-Difluoropropan-2-iloxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)etanona

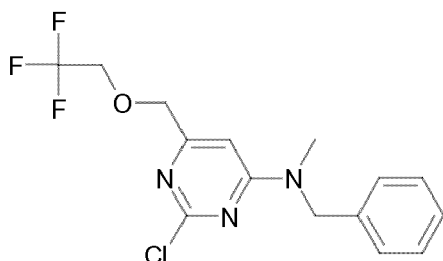


10 A una disolución de 4-((1,3-difluoropropan-2-iloxi)metil)-6-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (47 mg, 0,10 mmol) en dioxano (7,5 ml) se le añadió agua (0,5 ml) y HCl (conc., 0,025 ml, 0,31 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 20 minutos. Se evaporaron los disolventes. Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio (saturada al 50%) y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica en un separador de fases y se evaporó para dar el compuesto del título (34 mg, 77%).

EM (ES⁺) *m/z* 432 [M+H]⁺.

20 Producto intermedio 29

N-Bencil-2-cloro-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina

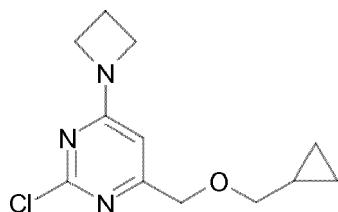


25 A una disolución de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (200 mg, 0,77 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió bencilmetilamina (0,296 ml, 2,30 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiental durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa el compuesto del título (194 mg, 73%).

EM (ES⁺) *m/z* 346 [M+H]⁺.

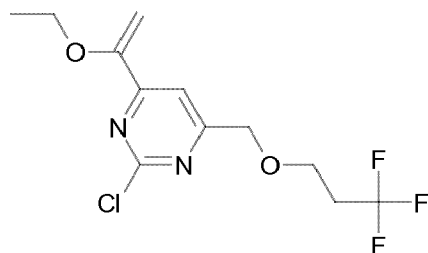
30 Producto intermedio 30

4-(Azetidín-1-il)-2-cloro-6-((ciclopropilmetoxi)metil)pirimidina



35 A una mezcla de azetidina (93 mg, 0,99 mmol) y metóxido de sodio (el 30% en peso en metanol, 0,135 ml, 0,73 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió 2,4-dicloro-6-((ciclopropilmetoxi)-metil)pirimidina (77 mg, 0,33 mmol). Se agitó la reacción a t.a. durante 30 minutos. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (44 mg, 53%).

40 EM (ES⁺) *m/z* 254 [M+H]⁺.

Producto intermedio 312-Cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)pirimidina

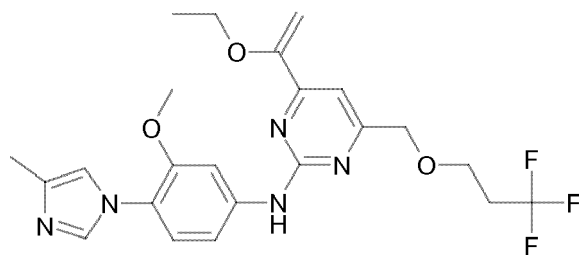
5

A una disolución de metanosulfato de (2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metilo (0,452 g, 1,54 mmol) en benceno (7 ml) se le añadieron 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,264 g, 2,32 mmol), hidróxido de sodio (5 M, 0,463 ml, 2,32 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,052 g, 0,15 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de un tapón corto de sílice con sulfato de magnesio encima. Se lavó el filtro con EtOAc. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para dar 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)pirimidina, 0,055 g, 11%).

10

EM (ES⁺) m/z 311 [M+H]⁺.

15

Producto intermedio 324-(1-Etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)pirimidin-2-amina

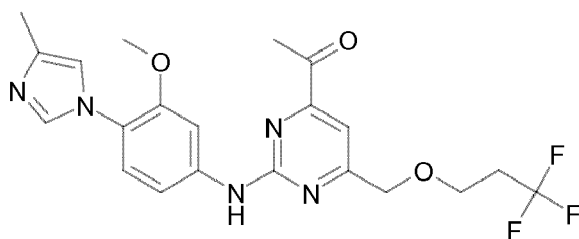
20

Se calentó una mezcla de 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)pirimidina (89 mg, 0,29 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (58 mg, 0,29 mmol), carbonato de cesio (187 mg, 0,57 mmol), acetato de paladio (II) (10 mg, 0,04 mmol) y (2-bifenilil)diclohexilfosfina (15 mg, 0,04 mmol) en dioxano (3 ml) a 120°C bajo argón durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se hizo pasar la mezcla a través de un tapón corto de sílice que se eluyó con EtOAc. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca 93 mg (68%).

25

EM (ES⁺) m/z 478 [M+H]⁺.

30

Producto intermedio 331-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)pirimidin-4-il)etanona

35

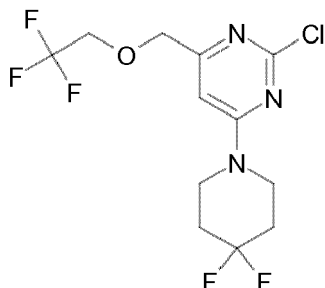
A una disolución de 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)pirimidin-2-amina (93 mg, 0,19 mmol) en dioxano (13,5 ml) se le añadió agua (0,9 ml) y HCl (0,048 ml, 0,58 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 20 minutos. Se evaporaron los disolventes. Se añadió bicarbonato de sodio (ac. saturado al 50%) y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica en un separador de fases y se evaporó para dar el compuesto del título como una goma, 85 mg (97%).

40

EM (ES⁺) m/z 450 [M+H]⁺.

Producto intermedio 34

5 2-Cloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina

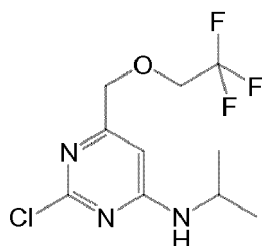


10 A una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (0,120 g, 0,46 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió una disolución de 4,4-difluoropiperidina (0,217 g, 1,38 mmol) y metóxido de sodio (el 30% en peso en metanol, 0,188 ml, 1,01 mmol) en MeOH (2 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante 2 horas. Se añadieron agua y DMF y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca (0,110 g, 69%).

15 EM (ES⁺) m/z 346 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,01 - 2,12 (m, 4 H) 3,84 (s a, 4 H) 3,98 (q, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 6,65 (s, 1 H).

Producto intermedio 35

20 2-Cloro-N-isopropil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina

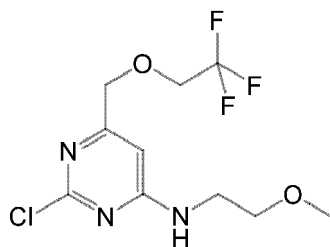


25 Se añadió gota a gota una disolución de isopropilamina (0,10 ml, 1,20 mmol) en MeOH (2 ml) a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (104 mg, 0,40 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 63 mg (56%).

30 EM (ES⁺) m/z 284 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,21 - 1,34 (m, 7 H), 3,98 (q, J = 8,51 Hz, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 6,42 (s a, 1 H).

Producto intermedio 36

35 2-Cloro-N-(2-metoxietil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina

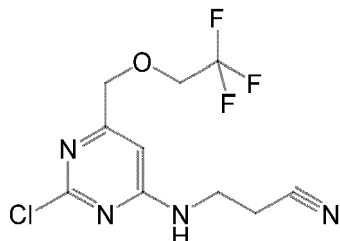


40 Se añadió gota a gota una disolución de 2-metoxietilamina (59 μl, 0,69 mmol) en MeOH (2 ml) a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (66 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la reacción a t.a. durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 43 mg (57%).

EM (ES⁺) *m/z* 300 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,40 (s, 3 H) 3,48 - 3,75 (m, 4 H) 3,97 (q, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 6,47 (s a, 1 H).

5 Producto intermedio 37

3-(2-Cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-ilamino)propanonitrilo

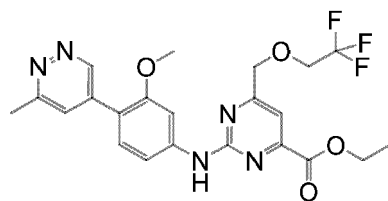


10 Se añadió gota a gota una disolución de fumarato de 3-aminopropanonitrilo (147 mg, 0,74 mmol) y metóxido de sodio (1,1 ml, 0,54 mmol) en MeOH (2 ml) a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (64 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se calentó la mezcla hasta 50°C durante 20 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se repartió el producto
15 bruto entre NaOH 1 M y EtOAc. Se concentró la fase orgánica a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título, 29 mg (40%).

EM (ES⁺) *m/z* 295 (M+H)⁺. RMN: ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,78 (t, 2 H) 3,78 (d, 2 H) 3,98 (q, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 5,44 (s a, 1 H) 6,53 (s, 1 H).

20 Producto intermedio 38

2-(3-Metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-carboxilato de etilo

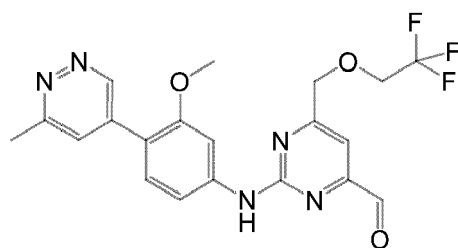


25 Se disolvió 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-2-amina (0,7 g, 1,47 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml). Se suspendió metaperyodato de sodio (0,630 g, 2,94 mmol) en agua (25 ml) y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente luego se añadió a la disolución de dioxano. Se añadió permanganato de potasio (0,035 g, 0,22 mmol) y se agitó la mezcla a t.a.. Se añadieron 10-15 mg
30 adicionales de permanganato de potasio cada 10 min. Tras 45 min se filtró la mezcla de reacción y se lavó el filtro con EtOAc. Al filtrado se le añadieron bicarbonato(s) de sodio y cloruro(s) de sodio y se agitó la mezcla durante 5 min. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (x2). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna
35 en sílice que eluía con un gradiente de metanol en DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 595 mg (85%).

EM (ES⁺) *m/z* 478 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,46 (t, 3 H) 2,78 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,04 (q, 2 H) 4,50 (q, 2 H) 4,78 (s, 2 H) 7,10 (dd, 1 H) 7,37 (d, 1 H) 7,55 (s, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,97 (s a, 1 H) 9,29 (d, 1 H).

40 Producto intermedio 39

2-(3-Metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-carbaldehído

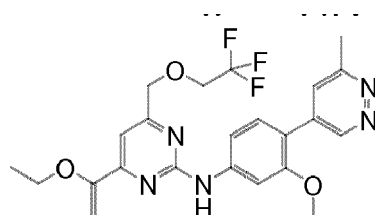


5 Se disolvió 2-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-carboxilato de etilo (595 mg, 1,25 mmol) en diclorometano (25 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexano, 4,36 ml, 4,36 mmol) durante 10 min. Tras 1 h, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexano, 1,4 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se añadió MeOH (3 ml) y se dejó la mezcla a t.a.. Se añadió agua (5 ml). Se agitó la suspensión durante 20 min y se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas. Se lavó el tapón de filtro con MeOH al 10% en DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró sobre sílice. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido, 270 mg (50%).

15 EM (ES⁺) *m/z* 466 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,84 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,00 - 4,09 (m, 2 H) 4,78 (s, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H).

Producto intermedio 40

20 4-(1-Etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoximetil)rimidin-2-amina

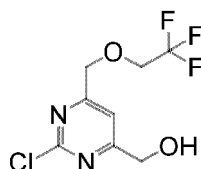


25 Se mezclaron 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (0,70 g, 2,36 mmol), 3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina (0,508 g, 2,36 mmol), carbonato de cesio (1,538 g, 4,72 mmol), acetato de paladio (II) (0,079 g, 0,35 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0,124 g, 0,35 mmol) en dioxano (16 ml). Se tapó el vial, se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 1,5 h. Se filtró la mezcla y se lavó el filtro con mezclas de metanol y DCM. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice, columna que eluía con un gradiente de metanol y DCM para dar el compuesto del título como un sólido 702 mg (63%).

30 EM (ES⁺) *m/z* 476 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,47 (t, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 3,97 - 4,06 (m, 4 H) 4,53 (d, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 5,62 (d, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,41 (d, 2 H) 7,66 - 7,77 (m, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 9,35 (d, 1 H).

35 Producto intermedio 41

(2-Cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)metanol



40 Se disolvió 2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído (0,6 g, 2,36 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió borohidruro de sodio (0,134 g, 3,54 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min. Se añadió acetona (5 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió cloroformo (20 ml) y se filtró la mezcla a través de una almohadilla de sílice. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de metanol en DCM para dar el compuesto del título 0,35 g (58%).

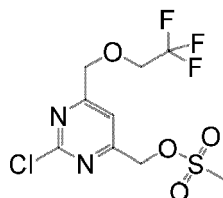
45

EM (APCI⁺) m/z 257 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,41 (s a, 1 H) 4,00 (q, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 4,78 (s, 2 H) 7,55 (s, 1 H).

Producto intermedio 42

5

Metanosulfonato de (2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)metilo



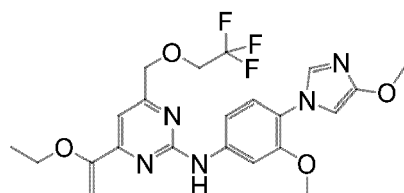
10 Se enfrió una disolución de cloruro de metanosulfonilo (0,13 ml, 1,64 mmol) en DCM (2 ml) a -30°C. Se añadieron (2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)metanol (0,35 g, 1,36 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,73 mmol) en DCM (15 ml). Se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió salmuera (50%, 50 ml). Se aisló la fase orgánica usando un separador de fases que contenía sulfato de sodio. Se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título 0,47 g (cuant).

15

EM (APCI⁺) m/z 335 (M+H)⁺.

Producto intermedio 43

20 4-(1-Etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina



25 Se mezclaron 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (0,230 g, 0,78 mmol), 3-metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)anilina, acetato de paladio (II) (0,026 g, 0,12 mmol), 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo (0,041 g, 0,12 mmol), carbonato de cesio (0,505 g, 1,55 mmol) y dioxano (20 ml) en un vial. Se tapó el vial, se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se calentó la mezcla mediante irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de sílice y se lavó la sílice mediante EtOAc que contenía el 10% de MeOH. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna que eluía con un gradiente de MeOH y DCM para dar el compuesto del título como una película seca, 0,313 g (84%).

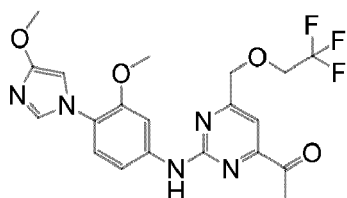
30

EM (APCI⁺) m/z 480,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ = 7,83 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,50 (d, 1 H), 4,00 (q, 2 H), 3,97 (q, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 1,46 ppm (t, 4 H).

35

Producto intermedio 44

1-(2-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanona



40

45 Se disolvió 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoro-etoxi)metil)pirimidin-2-amina (0,31 g, 0,65 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (3 ml). Se añadió ácido clorhídrico (conc., 0,164 ml, 1,94 mmol). Se calentó la mezcla a 40°C durante 35 min. Se añadió bicarbonato de sodio (1 g). Se añadió salmuera (5 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (x2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido, 0,28 g (98%).

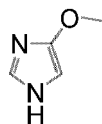
EM (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 2,72 ppm (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H),

4,02 (q, 3 H), 4,74 (s, 2 H), 6,51 (d, 1 H), 7,15 (dd, 2,3 Hz, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,42 (s a, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H).

Producto intermedio 45

5

4-Metoxi-1H-imidazol



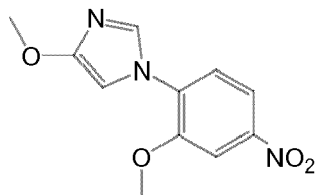
10 Se añadió metóxido de sodio (el 30% en peso en metanol, 3,35 ml, 18,01 mmol) durante 5 min a una disolución de clorhidrato de aminoacetonitrilo (4,76 g, 51,44 mmol) en MeOH (20 ml). Se agitó la mezcla durante 20 min. Se retiraron los sólidos mediante filtración y se evaporaron los disolventes. Se añadieron trimetoximetano (55 g, 514 mmol) y ácido sulfúrico (4 gotas). Se calentó la mezcla a reflujo y se eliminó el metano mediante destilación durante 20 min. Se enfrió la mezcla, se filtró y se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en MeOH (10 ml). Se añadió metóxido de sodio (el 30% en peso en metanol, 3,35 ml, 18,0 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se añadió HCl (ac) a pH neutro. Se añadió carbonato de potasio a pH básico. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de sílice. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo en una columna de sílice corta que eluía con DCM/acetona/Et3N 50:50:1. Se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título como un sólido 0,47 g (9%).

20

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 7,31 (d, 1 H), 6,34 (d, 1 H), 3,83 ppm (s, 4 H).

Producto intermedio 46

25 4-Metoxi-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol

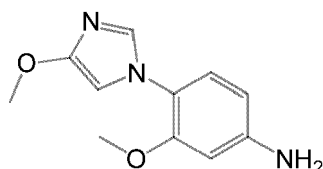


30 Se mezclaron 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (0,785 g, 4,59 mmol), 4-metoxi-1H-imidazol (0,45 g, 4,59 mmol) y carbonato de potasio (0,697 g, 5,05 mmol) en acetonitrilo seco (10 ml) y se calentaron a 90°C durante 4 días. Se añadió DCM y se filtró la mezcla a través de una almohadilla de sílice que eluía con MeOH al 5% en DCM. Se evaporaron los disolventes y se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de MeOH y DCM para dar el compuesto del título como una goma 0,62 g (54%).

35 EM (APCI⁺) *m/z* 250 (M+H)⁺. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 3,89 ppm (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 6,60 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,89 - 8,01 (m, 2 H).

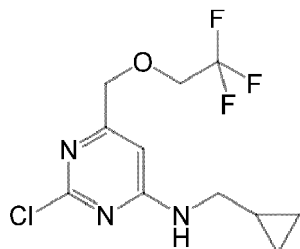
Producto intermedio 47

40 3-Metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)anilina



45 Se disolvió 4-metoxi-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (0,62 g, 2,49 mmol) en EtOH (20 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10%, 0,106 g, 0,10 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno (g). Se filtró la mezcla, se lavó el filtro con EtOH caliente. Se concentró el filtrado para dar el compuesto del título como un aceite, 0,52 g (95%).

50 EM (APCI⁺) *m/z* 220 (M+H)⁺. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 3,77 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,41 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H).

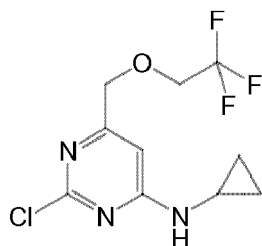
Producto intermedio 482-Cloro-N-(ciclopropilmetil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina

5

Se añadió una disolución de ciclopropilmetanamina (91 mg, 1,28 mmol) en MeOH (2 ml) a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (111 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante la noche. Se concentró la disolución y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 72 mg (58%).

10

EM (ES⁺) m/z 296 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,30 (d, *J* = 5,67 Hz, 2 H), 0,62 (d, 2 H), 1,01 - 1,14 (m, 1 H), 1,26 (s, 1 H), 3,98 (q, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 6,44 (s, 1 H).

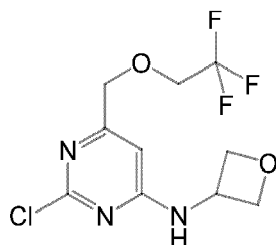
15 Producto intermedio 492-Cloro-N-ciclopropil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina

20

Se añadió gota a gota una disolución de ciclopropanamina (68 mg, 1,20 mmol) en MeOH (2 ml) a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (104 mg, 0,40 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (64 mg, 57%).

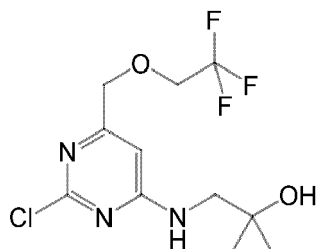
25

EM (ES⁺) m/z 282 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 0,54 - 0,69 (m, 2 H), 0,92 (dd, 2 H), 2,61 (s a, 1 H), 3,99 (d, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 6,79 (s a, 1 H).

30 Producto intermedio 502-Cloro-N-(oxetan-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina

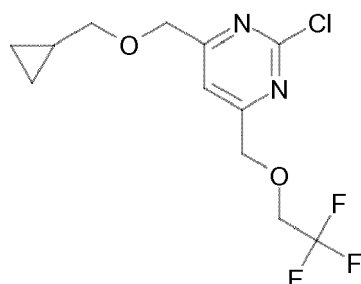
35 Se añadió gota a gota una disolución de oxetan-3-amina (77 mg, 1,06 mmol) en MeOH (2 ml) a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (92 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se separó la mezcla mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título (58 mg, 55%).

40 EM (ES⁺) m/z 298 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 3,97 (q, 2 H), 4,54 - 4,62 (m, 4 H), 5,02 (t, 2 H), 5,54 (s a, 1 H), 6,43 (s a, 1 H).

Producto intermedio 511-(2-Cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol

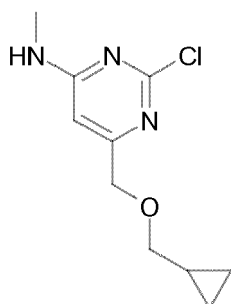
Se suspendió clorhidrato de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (221 mg, 1,76 mmol) en MeOH (2 ml). Se añadió trietilamina (0,147 ml, 1,06 mmol) y se filtró la suspensión. Se añadió el filtrado a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidina (92 mg, 0,35 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h a t.a.. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg, 32%).

EM (ES⁺) m/z 314 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,31 (s, 6H), 1,77 (s a, 2 H), 3,97 (q, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 6,47 (s, 1 H).

Producto intermedio 522-Cloro-4-((ciclopropilmetoxi)metil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina

Se disolvió metanosulfonato de (2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)metilo (0,47 g, 1,40 mmol) en benceno (8 ml). Se añadieron ciclopropilmetanol (0,222 ml, 2,81 mmol), hidróxido de sodio 5 M (0,421 ml, 2,11 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (48 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiental durante 3 h. Se añadió dióxido de carbono sólido seguido por salmuera y agua. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la disolución a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente del 0-50% de acetato de etilo en heptano. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título, 33 mg (7,5%).

EM (APCI⁺) 311 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 0,22 - 0,30 (m, 2 H), 0,56 - 0,64 (m, 2 H), 1,05 - 1,18 (m, 1 H), 3,44 (d, 2 H), 4,01 (q, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 7,67 (s, 1 H).

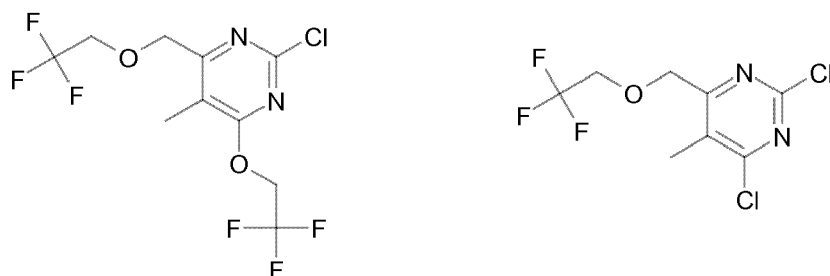
Producto intermedio 532-Cloro-6-((ciclopropilmetoxi)metil)-N-metilpirimidin-4-amina

Se añadió metanamina (0,124 ml, 0,99 mmol) en EtOH a una disolución de 2,4-dicloro-6-((ciclopropilmetoxi)metil)pirimidina (77 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (6 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título, 42 mg (56%).

EM (ES⁺) m/z 229 (M+H)⁺.

Productos intermedios 54 y 55

2-Cloro-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina y 2,4-dicloro-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina



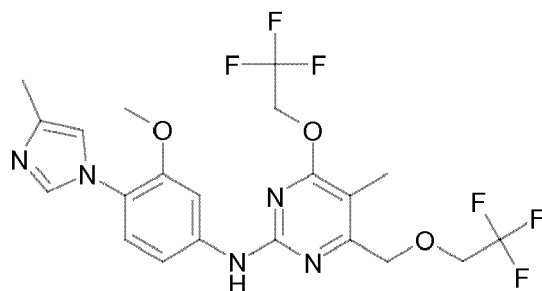
Se coevaporó (2,6-dicloro-5-metilpirimidin-4-il)metanol (0,23 g, 1,19 mmol) con dioxano y se disolvió en diclorometano (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 2,2,2-trifluoroetanol (0,86 ml, 11,92 mmol), tributilfosfina (0,60 ml, 2,38 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,601 g, 2,38 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 min a t.a.. Se evaporaron los disolventes. Se añadió heptano/AcOEt 1:2 (5 ml) y se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice. Se lavó el filtro con heptano/EtOAc. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con DCM para dar los compuestos del título:

producto intermedio 54 2-cloro-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina como un líquido, 120 mg (30%). EM (APCI⁺) m/z 339 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 2,25 ppm (s, 3 H) 3,94 (q, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 4,82 (q, 3 H); y

producto intermedio 55 2,4-dicloro-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina como un líquido, 110 mg (34%). EM (APCI⁺) m/z 275 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 2,41 ppm (s, 3 H) 3,95 (q, 2 H) 4,77 (s, 2 H).

Producto intermedio 56

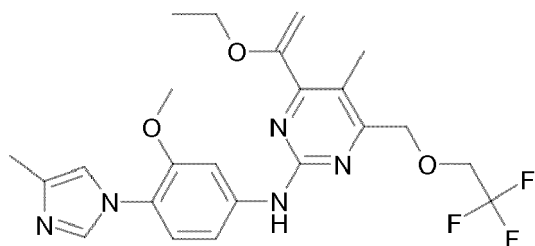
N-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina



Se mezclaron 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (0,066 g, 0,32 mmol), 2-cloro-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (0,11 g, 0,32 mmol), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol), 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (0,017 g, 0,05 mmol) y carbonato de cesio (0,212 g, 0,65 mmol) en dioxano (3 ml). Se tapó el vial, se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se calentó la mezcla mediante irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. Se filtró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de metanol en DCM para dar el compuesto del título 135 mg (82%).

EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)⁺.

Producto intermedio 57

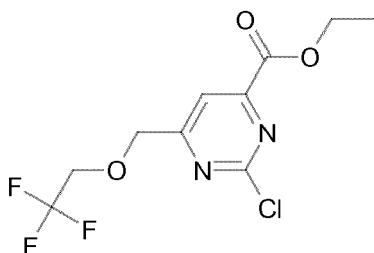
4-(1-Etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina

5 Se mezclaron 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (70 mg, 0,23 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (46 mg, 0,23 mmol), acetato de paladio (II) (8 mg, 0,03 mmol), 2-(diciclohexilfosfina) bifenilo (12 mg, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) en dioxano (4 ml). Se tapó el vial, se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción mediante irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de sílice y se lavó la sílice mediante el 5% de MeOH en DCM. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 52 mg (48%).

15 EM (APCI⁺) m/z 478 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 1,41 (t, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,96 (q, 2 H) 3,98 (q, 2 H) 4,50 (d, 1 H) 4,65 (d, 1 H) 4,75 (s, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,89 (d, 1 H).

Producto intermedio 582-Cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carboxilato de etilo

20

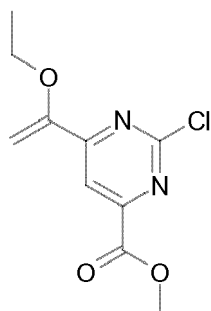


25 Se suspendió metaperyodato de sodio (701 mg, 3,28 mmol) en agua (10 ml) y se sonicó hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se añadieron 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (486 mg, 1,64 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y permanganato de potasio (39 mg, 0,25 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 30 min. Se filtró la mezcla, se lavó el precipitado mediante dioxano y DCM. Se añadieron al filtrado DCM y bicarbonato(s) de sodio sólido(s). Se extrajo la mezcla con DCM (x2). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con DC para dar el compuesto del título como un sólido, 385 mg (79%).

30 EM (APCI⁺) m/z 299 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,46 (t, 3 H), 4,05 (q, 2 H), 4,52 (q, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H).

Producto intermedio 59

35

2-Cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-carboxilato de metilo

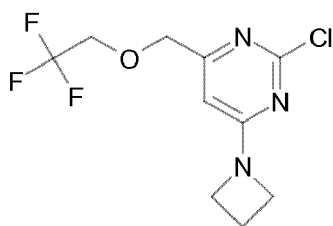
40 Se desgasificó 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (8,44 g, 40,77 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)-

paladio (II) (0,572 g, 0,82 mmol) en DMF (80 ml). Se añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (14,46 ml, 42,81 mmol) bajo argón. Se calentó la mezcla a 94°C durante 1 h. Se vertió la mezcla en una disolución de fluoruro de potasio (30 g) en agua (400 ml). Se añadió MTBE (300 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se filtró la mezcla y se lavó el filtro con 200 ml de MTBE. Se lavó el filtrado con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporaron los disolventes. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con DCM para dar el compuesto del título como un sólido (7,40 g, 75%).

EM (ES⁺) *m/z* 243 (M+H)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,44 (t, 3H), 3,97 (q, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,62 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 8,18 (s, 1H).

Producto intermedio 60

4-(Azetidín-1-il)-2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina

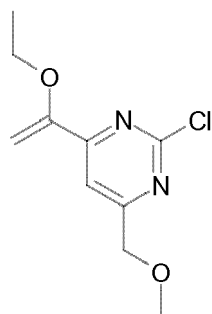


Se añadió una disolución de azetidina (0,224 g, 2,39 mmol) y metóxido de sodio (0,326 ml, 1,75 mmol) en MeOH (2 ml) a una disolución helada de 2,4-dicloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidina (0,208 g, 0,80 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se añadió agua. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título, 0,091 g (41%).

EM (ES⁺) *m/z* 282 (M+H)⁺.

Producto intermedio 61

2-Cloro-4-(1-etoxivinil)-6-(metoximetil)pirimidina

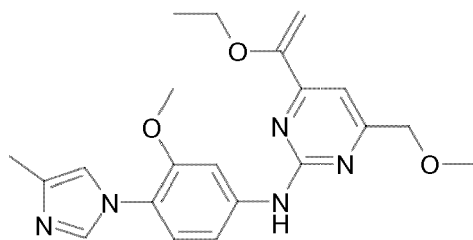


Se añadieron metanol (1,06 g, 33,1 mmol) e hidróxido de sodio (5 M (ac), 2,0 ml, 9,94 mmol) a una disolución de metanosulfonato de (2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metilo (1,94 g, 6,63 mmol) en benceno (25 ml). Se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,225 g, 0,66 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente a t.a. durante 6 h. Se separaron las fases y se filtró la fase orgánica a través de un tapón corto de sílice que se lavó con el 10% de MeOH en EtOAc (75 ml) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 0,287 g (19%).

EM (ES⁺) *m/z* 228 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (t, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,58 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 7,70 (s, 1H).

Producto intermedio 62

4-(1-Etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-(metoximetil)-pirimidin-2-amina



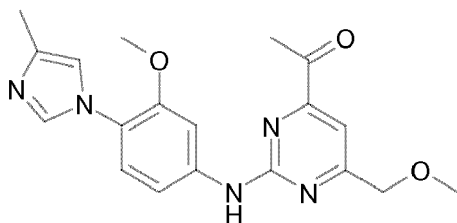
Se calentaron 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-(metoximetil)pirimidina (167 mg, 0,73 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (178 mg, 0,88 mmol), carbonato de cesio (476 mg, 1,46 mmol), acetato de paladio (25 mg, 0,11 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (38 mg, 0,11 mmol) en dioxano (4 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón corto de sílice que se lavó con MeOH al 10% en EtOAc (75 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 150 mg (52%).

EM (ES⁺) *m/z* 396 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,46 (t, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,98 (q, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 4,50 (d, 1 H) 5,59 (d, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,71 - 7,74 (m, 1 H) 7,89 - 7,93 (m, 2 H).

Producto intermedio 63

15

1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(metoximetil)pirimidin-4-il)etanol



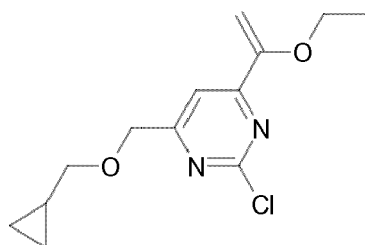
A una disolución de 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-(metoximetil)pirimidin-2-amina (172 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadieron agua (2 ml) y ácido clorhídrico (conc., 0,11 ml, 1,30 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 20 min. Se evaporaron los disolventes. Se añadió bicarbonato de sodio (ac. saturado al 50%) y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica en un separador de fases y se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título, 160 mg (100%).

25

EM (ES⁺) *m/z* 368 (M+H)⁺.

Producto intermedio 64

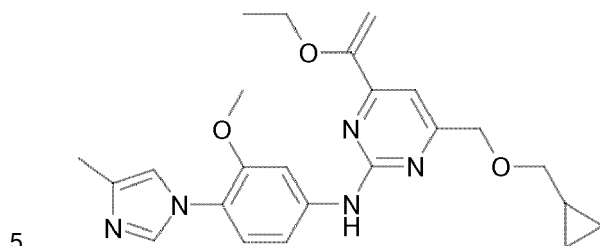
30 2-Cloro-4-((ciclopropilmetoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)pirimidina



Se añadieron ciclopropilmetanol (0,368 ml, 4,66 mmol) e hidróxido de sodio (ac, 5 M, 0,70 ml, 3,50 mmol) a una disolución de metanosulfonato de (2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)metilo (682 mg, 2,33 mmol) en benceno (8 ml). Se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (79 mg, 0,23 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente a t.a. durante la noche. Se filtró la fase orgánica a través de un tapón corto de sílice que se lavó con MeOH al 10% en EtOAc (75 ml) y se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 88 mg (14%).

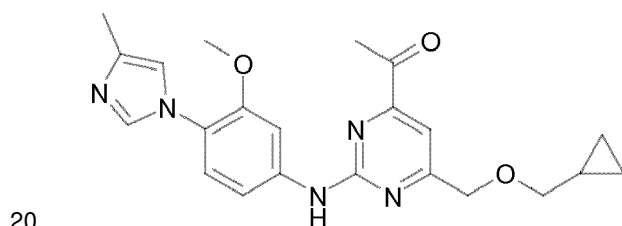
40

EM (ES⁺) *m/z* 269 (M+H)⁺. ¹H RMN δ 0,25 - 0,30 (m, 2H), 0,57 - 0,63 (m, 2H), 1,10 - 1,18 (m, 1H), 1,46 (t, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,98 (q, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,62 - 4,64 (m, 2H), 5,72 (d, 1H), 7,76 (s, 1H).

Producto intermedio 654-((Ciclopropilmetoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

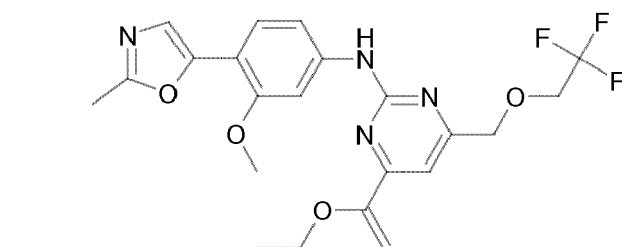
10 Se calentó una mezcla de 2-cloro-4-((ciclopropilmetoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)pirimidina (88 mg, 0,33 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (67 mg, 0,33 mmol), carbonato de cesio (213 mg, 0,65 mmol), acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (17 mg, 0,05 mmol) en dioxano (2 ml) bajo una atmósfera de argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón corto de sílice que se lavó con MeOH al 10% en EtOAc. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante una técnica preparativa para dar el compuesto del título 98 mg (69%).

15 EM (ES⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺.

Producto intermedio 661-(6-((Ciclopropilmetoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenilamino)pirimidin-4-il)etanona

25 A una disolución de 4-((ciclopropilmetoxi)metil)-6-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2-amina (98 mg, 0,23 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadieron agua (1 ml) y ácido clorhídrico (conc., 0,056 ml, 0,68 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 20 min. Se evaporaron los disolventes. Se añadió bicarbonato de sodio (ac. saturado al 50%) y se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica en un separador de fases y se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título 90 mg (98%).

30 EM (ES⁺) *m/z* 408 (M+H)⁺.

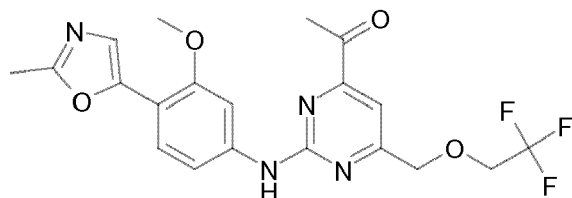
Producto intermedio 674-(1-Etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(2-metiloxazol-5-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina

40 Se disolvió 2-cloro-4-(1-etoxivinil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (0,10 g, 0,34 mmol) en dioxano (5 ml). Se añadieron 3-metoxi-4-(2-metiloxazol-5-il)anilina (0,069 g, 0,34 mmol), carbonato de cesio (0,220 g, 0,67 mmol), acetato de paladio (II) (0,011 g, 0,05 mmol) y 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (0,018 g, 0,05 mmol). Se tapó el vial, se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se calentó la mezcla mediante irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. Se evaporaron los disolventes. Se añadió EtOAc y se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido, 138 mg (88%).

EM (ES⁺) m/z 465 (M+H)⁺.

Producto intermedio 68

5 1-(2-(3-Metoxi-4-(2-metiloxazol-5-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-il)etanona

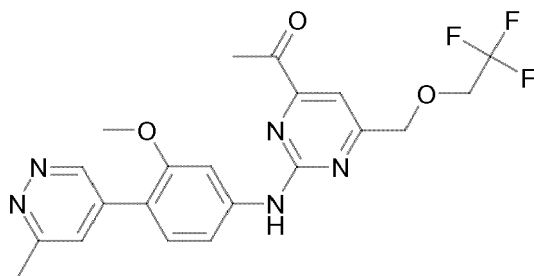


10 Se disolvió 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(2-metiloxazol-5-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-2-amina (70 mg, 0,15 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadieron agua (0,5 ml) y ácido clorhídrico (conc., 0,038 ml, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla a 50°C durante 10 min. Se añadió bicarbonato de sodio (s, 0,5 g) y se agitó la mezcla. Se añadió salmuera (2 ml). Se extrajo la mezcla con EtAOc (x2). Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio) y se evaporó para dar el compuesto del título como una película seca 64 mg (97%).

15 EM (API⁺) m/z 437 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,02 (q, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 7,14 (dd, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,41 (bs, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,70 (d, 1 H).

Producto intermedio 69

20 1-(2-(3-Metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanona

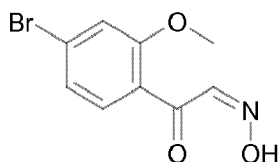


25 Se disolvió 4-(1-etoxivinil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-2-amina (65 mg, 0,14 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadieron agua (0,5 ml) y ácido clorhídrico (conc., 0,035 ml, 0,41 mmol). Se calentó la mezcla a 40°C durante 20 min. Se añadieron bicarbonato de sodio (s, 0,5 g) y salmuera (2 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se extrajo la mezcla con EtOAC (x2). Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio) y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido 60 mg (98%).

30 EM (ES⁺) m/z 448 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,73 (s, 3 H) 2,77 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,03 (q, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 7,23 (d, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 9,29 (s a, 1 H).

Producto intermedio 70

35 (2Z)-1-(4-Bromo-2-metoxifenil)-2-(N-hidroxiimino)etan-1-ona



40 Se añadió sodio (138 mg, 6,0 mmol) a etanol (12 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron nitrito de isoamilo (0,81 ml, 6,0 mmol) y 1-(4-bromo-2-metoxifenil)etan-1-ona (1,15 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiró etanol a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico (1 M (ac), 12 ml) y luego se extrajo con diclorometano (x2). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO₄, se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de material de partida y (2Z)-1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-(N-hidroxiimino)etan-1-ona (1:1). Se usó la mezcla en bruto directamente para la etapa siguiente.

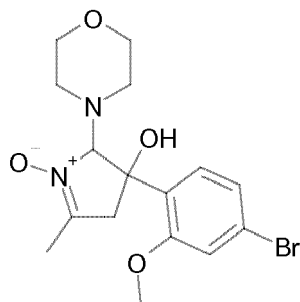
45

(ESI) m/z 258 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

Producto intermedio 71

5

3-(4-Bromo-2-metoxifenil)-3-hidroxi-5-metil-2-(morpholin-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-1-ilo-1-olato



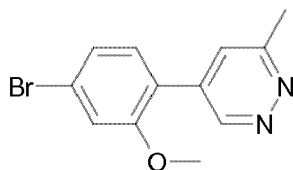
10 Se agitó una mezcla de (2Z)-1-(4-bromo-2-metoxifenil)-2-(*N*-hidroxiimino)etan-1-ona, morfolina (0,24 ml, 2,75 mmol) y acetona (10 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiró el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo en MTBE para dar el compuesto del título como un sólido (360 mg, el 19% para dos etapas).

(ESI) m/z 385 $[M+H]^+$.

15

Producto intermedio 72

5-(4-Bromo-2-metoxifenil)-3-metilpiridazina



20

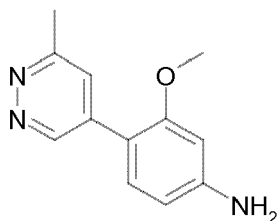
25 Se añadió hidrato de hidrazina (4,8 ml, 99,0 mmol) a una disolución de 3-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-hidroxi-5-metil-2-(morpholin-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-1-ilo-1-olato (9,5 g, 24,7 mmol) en una mezcla de agua (115 ml) y AcOH (4,4 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 20 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido, 3,5 g (51%).

(ESI) m/z 279 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 9,21 (d, 1 H).

30

Producto intermedio 73

3-Metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina



35

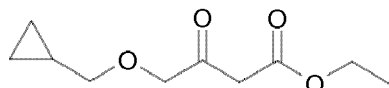
40 Se añadieron 5-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-metilpiridazina (1,72 g, 6,20 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (57 mg, 0,062 mmol), BINAP (116 mg, 0,19 mmol), terc-butóxido de sodio (833 mg, 8,68 mmol), imina de benzofenona (1,25 ml, 7,44 mmol) y tolueno (30 ml) en un tubo sellado. Se purgó el frasco con N_2 tres veces. Se agitó la reacción a 80°C durante la noche y luego se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó el filtro con MTBE. Se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en MeOH (60 ml). Se añadieron NaOAc (1,22 g, 14,90 mmol) y clorhidrato de hidróxido de amonio (776 mg, 11,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió carbonato de sodio (1,23 g, 11,60 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se concentró a presión reducida. Se llevó el residuo a diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua,

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, que eluía con metanol del 0% al 1% en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título 1,24 g (93%) como un sólido.

5 EM (ES⁺) m/z 216 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,71 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (s a, 2 H), 6,31 (d, 1 H), 6,38 (dd, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 9,23 (d, 1 H).

Producto intermedio 74

10 4-(Ciclopropilmetoxi)-3-oxobutanoato de etilo

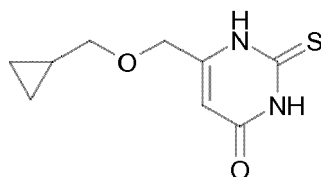


15 Se añadió ciclopropanometanol (7,1 ml, 88 mmol, 1,0 eq) a una suspensión fría (0°C) de NaH (el 60% en aceite, 7,2 g, 180 mmol) en MTBE (176 ml). Se agitó la mezcla a t.a. hasta que alcanzó 25°C y se enfrió otra vez hasta 0°C. Se añadió 4-cloroacetoacetato de etilo (12 ml, 88,1 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico (ac, 1 M). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con MTBE (x2). Se secaron las fases orgánicas combinadas (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un líquido 15,7 g (89%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,23 (dd, 2 H), 0,57 (dd, 2 H), 1,00 - 1,10 (m, 1 H), 1,28 (t, 3 H), 3,35 (d, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,20 (q, 2 H).

25 Producto intermedio 75

6-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-2-sulfanilideno-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ona

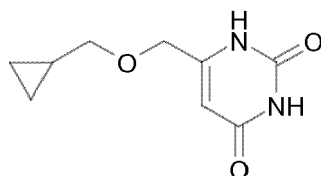


30 Se añadió sodio (4,0 g, 172 mmol) a EtOH (80 ml) y se agitó hasta que todo se disolvió a 60°C. Se enfrió la disolución hasta t.a. y se añadió una disolución de 4-(ciclopropilmetoxi)-3-oxobutanoato de etilo (15,7 g, 78,4 mmol) en EtOH (80 ml), seguido por tiourea (7,2 g, 94 mmol). Se agitó la mezcla en condiciones de reflujo durante 24 h. Se añadió ácido clorhídrico (ac, 1 M) hasta pH~4 y se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de EtOAc y DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 15,7 g (95%).

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,18 (dd, 2 H), 0,48 (dd, 2 H), 0,95 -1,08 (m, 1 H), 3,30 (d, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 5,76 (s, 1 H), 12,2 (s a, 2 H).

40 Producto intermedio 76

6-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2,4-diona



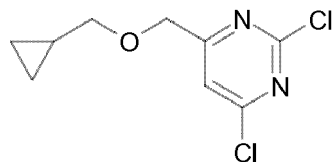
45 Se añadió 6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-2-sulfanilideno-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ona (10,3 g, 48,5 mmol) a ácido bromoacético (21,5 g, 155 mmol, 3,2 eq) en EtOH (108 ml) y H₂O (441 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h luego se enfrió hasta t.a. y se basificó hasta pH~10 con hidróxido de sodio (3 M, ac). Se concentró la mezcla a vacío y se añadió ácido clorhídrico (ac, 10%). Se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se aisló el precipitado mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido (3,5 g, 37%).

50 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,19 (dd, 2 H), 0,48 (dd, 2 H), 0,95-1,08 (m, 1 H), 3,29 (d, 2 H), 4,15 (s, 2 H),

5,44 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 10,97 (s, 1 H).

Producto intermedio 77

5 2,4-Dicloro-6-[(ciclopropilmetoxi)metil]pirimidina

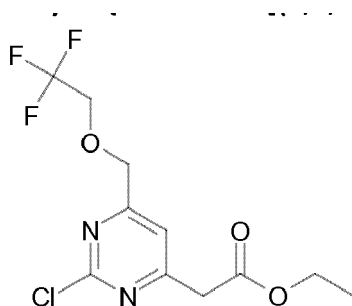


10 Se añadió 6-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2,4-diona (2,6 g, 13,3 mmol) a una disolución de oxicloruro de fósforo (18 ml) y dimetilanimilina (2,8 ml, 22,6 mmol). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 10 min. Se vertió la mezcla de reacción en una suspensión de hielo/DCM y se agitó durante 16 h. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas (sulfato de sodio) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite 2,29 g (74%).

15 (ES⁺) m/z 233 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,26 (dd, 2 H), 0,60 (dd, 2 H), 1,04 -1,17 (m, 1 H), 3,43 (d, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 7,54 (s, 1 H).

Producto intermedio 78

20 2-{2-Cloro-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidin-4-il}acetato de etilo



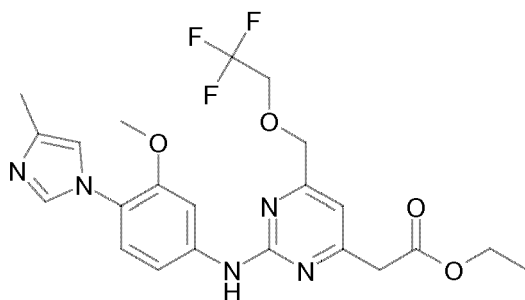
25 A una suspensión fría (0°C) de NaH (400 mg, 9,96 mmol, el 60% en aceite) en THF (8 ml) se le añadió lentamente acetoacetato de etilo (1,45 ml, 11,5 mmol). Se permitió que la disolución se agitara a t.a. durante 10 min luego se concentró a vacío. Se puso rápidamente el residuo bajo N₂. Se añadió una disolución de 2,4-dicloro-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidina (2,0 g, 7,66 mmol) en tolueno (38 ml) al residuo. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. Se añadió cloruro de amonio (ac, 1 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. Se añadió sílice y se concentró la mezcla. Se purificó el residuo en un cartucho de gel de sílice que eluía con del 0% al 40% de EtOAc/heptanos para dar la sal de etilo del compuesto del título, 600 mg (28%).

30 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (t, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 4,00 (q, 2 H), 4,21 (q, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 7,48 (s, 1 H).

35

Producto intermedio 79

2-(2-{[3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]amino}-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidin-4-il}acetato de etilo



40

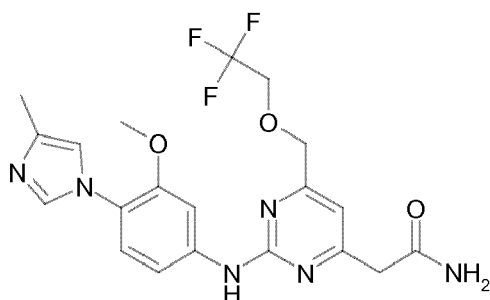
Se añadió acetato de paladio (21 mg, 0,095 mmol) a una disolución desgasificada de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)anilina (155 mg, 0,76 mmol), 2-{2-cloro-6-[(2,2,2-trifluoro-etoxi)metil]pirimidin-4-il}acetato de etilo (180 mg, 0,63 mmol), Cs₂CO₃ (411 mg, 1,26 mmol), (2-bifenil)diclohexilfosfina (33 mg, 0,95 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se tapó el tubo de microondas y se sumergió la disolución heterogénea en un baño sónico durante 2 min antes de calentarla en un reactor de microondas a 120°C durante 1,5 h. Se enfrió la reacción hasta t.a. y se concentró a vacío con tierra de diatomeas. Se purificó la mezcla resultante sobre gel de sílice que eluía con del 0% al 5% de MeOH/DCM (el 1% de hidróxido de amonio). Se purificó el residuo obtenido sobre un cartucho de fase inversa C18 que eluía con del 0% al 40% de MeOH/H₂O (que contenía el 0,05% de TFA) para dar el compuesto del título como una goma, 110 mg (38%).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,28 (t, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,72 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,99 (q, 2 H), 4,21 (q, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H).

Producto intermedio 80

15 2-(2-[[3-Metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]pirimidin-4-il)acetamida

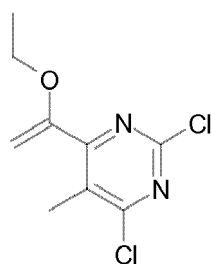


20 Se suspendió 2-(2-[[3-metoxi-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil]amino]-6-[(2,2,2-trifluoro-etoxi)metil]pirimidin-4-il)acetato de etilo (140 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq) en hidróxido de amonio (3 ml) con unos pocos cristales de cianuro de potasio en un tubo sellado. Se agitó la mezcla 4 días a 65°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta t.a., se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con DCM (5x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo en un cartucho de gel de sílice que eluía con del 0% al 10% de MeOH/DCM (el 1% de hidróxido de amonio) para dar el compuesto del título como un sólido, 68 mg (50%).

25 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,09 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 3,65 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,98 (q, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 5,99 (s a, 1 H), 6,70 (s a, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,11-7,17 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).

30 Producto intermedio 81

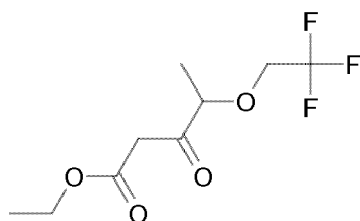
2,4-Dicloro-6-(1-etoxivinil)-5-metilpirimidina



35 Se desgasificó 2,4,6-tricloro-5-metilpirimidina (2,0 g, 10,13 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,142 g, 0,20 mmol) en DMF (40 ml). Se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (3,59 ml, 10,64 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C durante 1,5 h bajo nitrógeno atmósfera. Se vertió la mezcla en una disolución de KF (6 g) en agua (100 ml). Se añadió MTBE (100 ml), se agitó la mezcla durante 10 min. Se retiró el sólido mediante filtración y se lavó con MTBE (60 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se purificó la mezcla mediante cromatografía de columna que eluía con DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 1,15 g (49%).

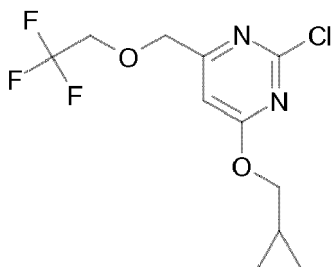
45 EM (APCI⁺) *m/z* 333 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 1,40 (t, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,94 (q, 2 H), 4,58 (d, 1 H), 4,79 (d, 1 H).

Producto intermedio 82

3-Oxo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)pentanoato de etilo

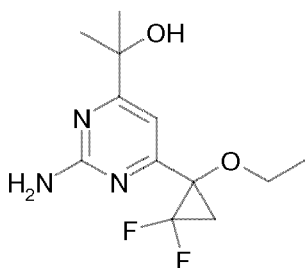
5 Se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (3,58 g, 22,05 mmol) en porciones a una disolución con agitación de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico (3,3 g, 19,17 mmol) en acetonitrilo (12 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h para dar la disolución 1. Se agitó 3-etoxi-3-oxopropanoato de potasio (2,53 g, 19,17 mmol) en acetonitrilo (12 ml) durante 5 min. Se añadieron trietilamina (8,02 ml, 57,52 mmol) y cloruro de magnesio (4,38 g, 46,02 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h. Se añadió la disolución 1 y se agitó la mezcla durante 3 h. Se añadió ácido clorhídrico (13%, ac, 70 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera que contenía bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de una almohadilla de sílice y se evaporaron los disolventes para dar un líquido, 4,29 g (92%).

15 EM (APCI⁺) m/z 243 (M+H)⁺.

Producto intermedio 8320 2-Cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidina

25 Se añadió hidruro de sodio (19,0 mg, 0,46 mmol) a una disolución de ciclopropilmetanol (0,037 ml, 0,46 mmol) en THF seco (1 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 5 minutos y luego se añadió una disolución de 2,4-dicloro-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidina (120 mg, 0,46 mmol) en THF seco (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, que eluía con mezclas del 0% al 10% de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido, 40 mg, (29%) como sólido amarillo.

30 EM (ESI⁺) m/z 297 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,34 - 0,37 (m, 2 H), 0,64 - 0,70 (m, 2 H), 0,80-0,90 (m, 1 H), 3,97 (q, 2 H), 4,22 (d, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 6,83 (s, 1 H).

Producto intermedio 842-(2-Cloro-6-(1-etoxi-2,2-difluorociclopropil)pirimidin-4-il)propan-2-ol

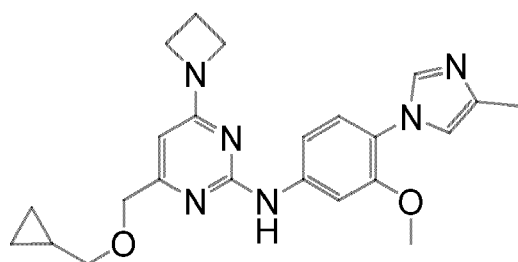
40

Se coevaporó 2-(2-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidin-4-il)propan-2-ol (130 mg, 0,54 mmol) con acetonitrilo seco y luego se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se añadió yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,11 mmol). Se evacuó el recipiente y se llenó con argón. Se calentó la mezcla hasta 45°C y se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl) acético (0,072 ml, 0,70 mmol) en 3 porciones cada 10 minutos. Se agitó la reacción a 45°C durante 50 minutos tras la última adición. Se añadió más ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,022 ml, 0,21 mmol) y se agitó la mezcla a 45°C durante 20 min. Se añadió más ácido 2-(fluorosulfonyl)difluoroacético (0,011 ml, 0,11 mmol) y se agitó la mezcla a 45°C durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó la fase orgánica dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca 11 mg (7%).

EM (ESI⁺) m/z 293 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, 3 H) 1,59 (d, 6 H) 1,84 - 1,92 (m, 1 H) 2,71-2,82 (m, 1 H) 3,33 (s, 1 H) 3,48 - 3,60 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H).

Ejemplo 1

4-(Azetidín-1-il)-6-((ciclopropilmetoxi)metil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2-amina

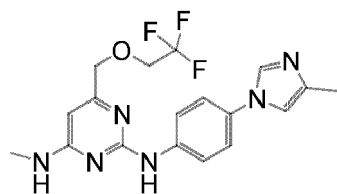


Se agitó una mezcla de 4-(azetidín-1-il)-2-cloro-6-((ciclopropilmetoxi)metil)pirimidina (44 mg, 0,17 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (42 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (113 mg, 0,35 mmol), acetato de paladio (5,84 mg, 0,03 mmol) y 2-(díciclohexil-fosfino)bifenilo (9 mg, 0,03 mmol) en dioxano (2 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón corto de sílice que se lavó con MeOH al 10% en EtOAc (75 ml). Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 56 mg (77%).

EM (APCI⁺) m/z 421 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 0,22 - 0,26 (m, 2H), 0,54 - 0,60 (m, 2H), 1,08 - 1,17 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (quin, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,13 (t, 4H), 4,38 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (d, 1H).

Ejemplo 2

N⁴-metil-N²-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-2,4-diamina

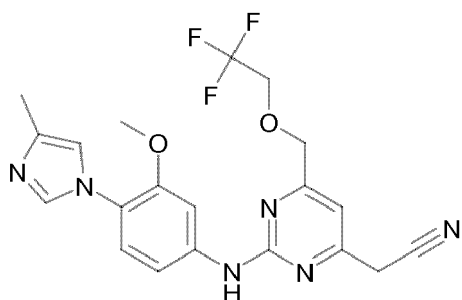


Se calentó una mezcla de 2-cloro-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (85 mg, 0,33 mmol), 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (100 mg, 0,58 mmol), carbonato de cesio (217 mg, 0,67 mmol), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol) y 2-(díciclohexilfosfino)-bifenilo (17 mg, 0,05 mmol) en dioxano (3 ml) en un reactor de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 90 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de tierra de diatomeas que se eluyó con MeOH. Se repartió la mezcla entre EtOAc e hidróxido de sodio (ac, 1 M). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 52 mg, (40%).

EM (ES⁺) m/z 393 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2,15 (s, 3 H) 2,86 (s a, 3 H) 4,20 (q, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 6,01 (s a, 1 H) 7,29 (s a, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,42 (d, 2 H) 7,91 (d, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H).

Ejemplo 3

2-[2-[3-Metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)anilino]-6-(2,2,2-trifluoroetoximetil)pirimidin-4-il]acetonitrilo

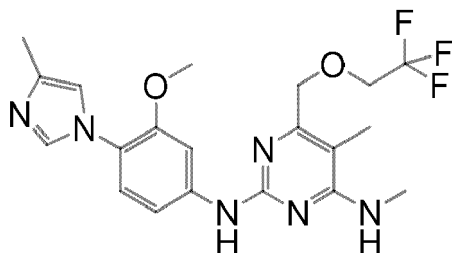


Se añadió 2-(2-{{3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}amino}-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]pirimidin-4-il)acetamida (68 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) a una disolución de oxocloruro de fósforo (4 ml) y dimetilanimina (0,033 ml, 0,26 mmol, 1,75 eq). Se sumergió la mezcla de reacción en un baño de aceite precalentado a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción, todavía caliente, se vertió rápidamente en una suspensión de hielo/DCM y se agitó durante 16 h. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo en un cartucho de gel de sílice que eluía con un gradiente de metanol, DCM y EtOAc. Se purificó el residuo adicionalmente en un cartucho de fase inversa C18 que eluía con del 30% al 70% de MeOH/H₂O que contenía TFA al 0,05% para dar el compuesto del título, 8 mg (12%).

EM (ES⁺) m/z 433 (M+H)⁺. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): ppm 2,42 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,11 (s, 2 H), 4,14 (q, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,02 (s, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H).

Ejemplo 4

N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴,5-dimetil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina

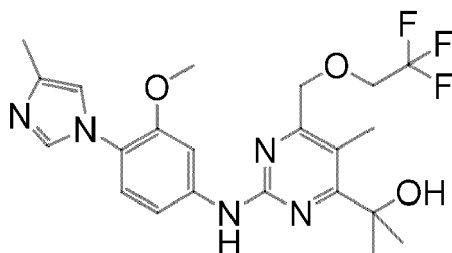


Se calentó una mezcla de N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina (0,135 g, 0,27 mmol) y metilamina (1,35 ml, 10,7 mmol) en butanol (5 ml) en MW a 160-180°C durante 3 h. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío, se extrajo el residuo de agua (5 ml) con diclorometano (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 69 mg (59%).

EM (APCI⁺) m/z 437 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d): ppm 2,03 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,10 (d, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,91 (q, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,86 (q, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H).

Ejemplo 5

2-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol



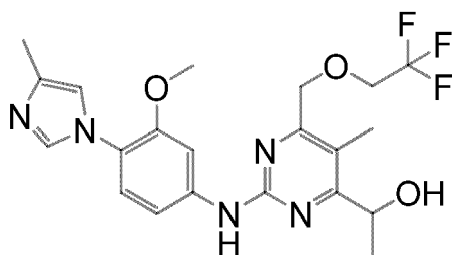
Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (0,199 ml de disolución 3 M, 0,28 mmol) a una disolución de 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanona (25 mg,

0,06 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se extinguió la mezcla con una disolución saturada de cloruro de amonio en agua (1,5 ml) y se diluyó con salmuera (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2x20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 13 mg (45%).

5 EM (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d): [?] ppm 1,63 (s, 6 H), 2,30 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,98 (q, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 5,50 (s a, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H).

10 Ejemplo 6

1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanol

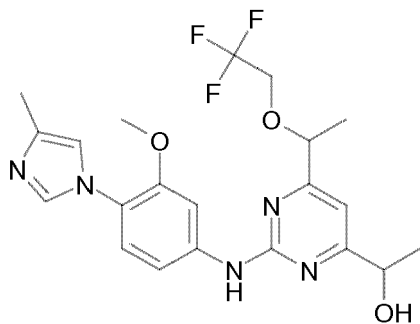


15 Se trató 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanol (25 mg, 0,06 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (3 ml) con borohidruro de sodio (8 mg, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 30 min. Se añadió ácido acético (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 25 min. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 13 mg (48%).

20 EM (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d): [?] ppm 1,43 (d, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,97 (q, 2 H), 4,24 (d, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,99 (m, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H).

25 Ejemplo 7

1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil)pirimidin-4-il)etanol



30 Se disolvió 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil)pirimidin-4-il)etanol (90 mg, 0,20 mmol) en etanol (5 ml). Se añadió borohidruro de sodio (30,3 mg, 0,80 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min. Se añadió acetona (2 ml) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se filtró la mezcla, se retiraron los compuestos volátiles a vacío, y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título que consistía en cuatro estereoisómeros, 64 mg (71%).

35 EM (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 1,49 - 1,62 (m, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,87 (s, 1 H) 3,77 - 3,95 (m, 2 H) 4,17 (s a, 1 H) 4,54 (m, 1 H) 4,82 (q, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,97 (d, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,77 (d, 1 H).

1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil)pirimidin-4-il)etanol, isómero 4

45 Se sometió la mezcla descrita anteriormente (62 mg) a separación quiral mediante SFC que produjo cuatro estereoisómeros individuales. A continuación se describe el isómero enantioméricamente puro 4, que es el último enantiómero eluido de la columna quiral. Se evaporaron los disolventes para dar el compuesto del título como una

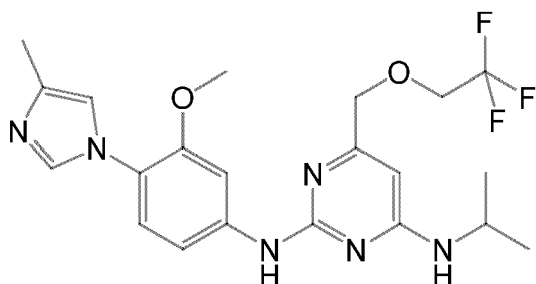
película seca 7,7 mg (12%).

EM (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) [?] ppm 1,45 (d, 3 H), 1,50 (d, 3 H), 2,19 (s, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 3,92 - 4,03 (m, 2 H), 4,57 (q, 1 H), 4,70 (q, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H).

SFC analítica: columna Chiralcel EA-H; 4,6*250 mm; 5 μm, fase móvil: EtOH al 20% + dietilamina al 0,1%; el 80% de CO₂, flujo 3 ml/min, t_R=8,69 min.

10 Ejemplo 8

N⁴-isopropil-N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina

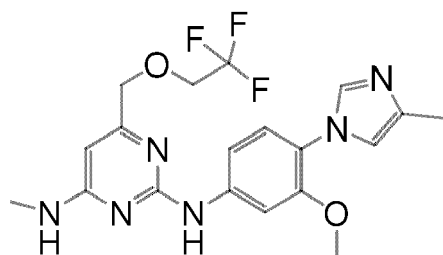


Se mezclaron 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (90 mg, 0,44 mmol), 2-cloro-N-isopropil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi) metil)pirimidin-4-amina (63 mg, 0,22 mmol), carbonato de cesio (145 mg, 0,44 mmol), acetato de paladio (7,48 mg, 0,03 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (11,68 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1,5 ml) en un vial bajo una atmósfera de N₂. Se calentó la mezcla a 120°C en un reactor de microondas durante 90 minutos. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas y se lavó el tapón de filtro con metanol. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 60 mg (60%).

EM (APCI⁺) m/z 451 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) [?] 1,21 ppm (d, 6 H), 2,18 - 2,21 (m, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,06 (q, 2 H), 4,12 - 4,31 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 5,66 (d, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,85 (s a, 1 H).

Ejemplo 9

N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina

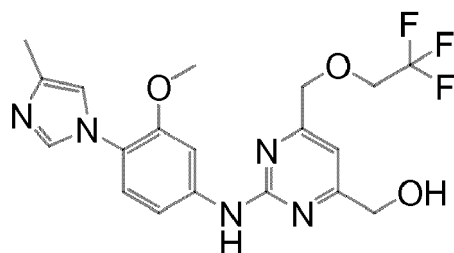


Se mezclaron 2-cloro-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (161 mg, 0,63 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (256 mg, 1,26 mmol), carbonato de cesio (410 mg, 1,26 mmol), acetato de paladio (II) (21 mg, 0,09 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (33 mg, 0,09 mmol) en dioxano (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó el vial en un reactor de microondas a 120°C durante 90 min. Se filtró la mezcla a través de un tapón de tierra de diatomeas que se eluyó con MeOH. Se repartió la mezcla entre EtOAc e hidróxido de sodio (1 M, ac). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 136 mg (51%).

EM (ES⁺) m/z 423 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) [?] ppm 2,13 (s, 3 H) 2,88 (s a, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 4,20 (q, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 6,03 (s a, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 7,26 (d, 1 H) 7,34 (s a, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,08 (s a, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

45 Ejemplo 10

(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)metanol

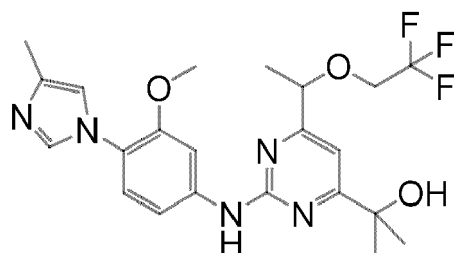


5 Se calentó una disolución de 2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carboxilato de etilo (0,38 g, 0,82 mmol) en etanol (20 ml), hasta 45°. Se añadieron ácido cítrico (1,255 g, 6,53 mmol) y borohidruro de sodio (0,309 g, 8,16 mmol) en porciones (de 5-10 mg cada una) manteniendo el pH dentro de un intervalo de 5-7 durante 3 h. Se añadió acetona (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. Se añadió cloroformo (40 ml). Se filtró la mezcla y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en columna de sílice que eluía con un gradiente de MeOH y DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 0,24 g (69%).

10 EM (APCI⁺) m/z 424 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 2,29 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,99 (q, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 6,88 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,09 (dd, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,67 (d, 1 H).

15 Ejemplo 11

2-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidin-4-il)propan-2-ol

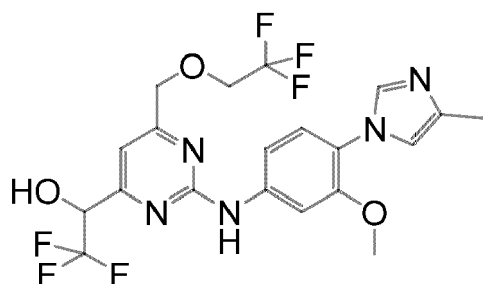


20 Se coevaporó 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidin-4-il)etanona (120 mg, 0,27 mmol) con dioxano y se disolvió en THF (5 ml). Se añadió lentamente la mezcla a una disolución con agitación vigorosa de bromuro de metilmagnesio (0,712 ml de disolución 3 M, 2,14 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se extinguió lentamente con una disolución saturada de cloruro de amonio en agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 81 mg (64%).

25 EM (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 1,56 - 1,58 (m, 9 H) 2,31 (s, 3 H) 3,84 - 3,90 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,55 (q, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,20 (d, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,75 (d, 1 H).

30 Ejemplo 12

2,2,2-Trifluoro-1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanol

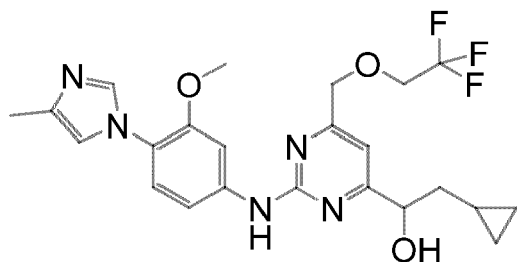


Se añadieron tamices moleculares a una disolución de 2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído (60 mg, 0,14 mmol) en DMF seco (1 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron carbonato de potasio (2 mg, 0,01 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,427 ml, 0,21 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 2 días. Se filtró la mezcla y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7 mg, 10%).

EM (APCI⁺) m/z 492 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,02 (q, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 4,98 (q, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,06 (d, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H).

Ejemplo 13

2-Ciclopropil-1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanol

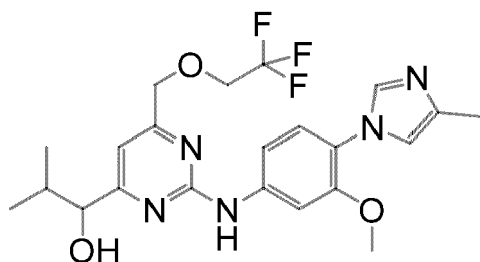


Se coevaporó 2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído (92 mg, 0,22 mmol) con dioxano y se disolvió en THF (5 ml). Se enfrió la disolución en un baño de hielo y se añadió bromuro de (ciclopropilmetil)magnesio durante 30 min. Se extinguió la mezcla mediante la adición de un cloruro de amonio (ac, sat). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 5 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se filtró a través de una almohadilla corta de sílice. Se retiraron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca 17 mg (16%).

EM (APCI⁺) m/z 478 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,81 (m, 1 H) 1,97 (m, 1 H) 2,28 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,00 (q, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 4,79 (m, 1 H) 5,01 (d, 1 H) 5,08 (d, 1 H) 5,86 (m, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,68 (d, 1 H).

Ejemplo 14

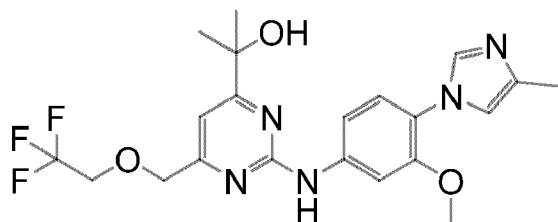
1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)-2-metilpropan-1-ol



Se mezclaron 1-(2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)-2-metilpropan-1-ol (20 mg, 0,07 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (13,61 mg, 0,07 mmol), acetato de paladio (II) (2,255 mg, 10,04 μ mol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (3,52 mg, 10,04 μ mol) y carbonato de cesio (43,6 mg, 0,13 mmol) en dioxano (3 ml). Se purgó el vial con nitrógeno, se tapó y se calentó mediante irradiación de microondas a 130°C durante 2,5 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de gel de sílice, se eluyó la almohadilla con DCM y MeOH al 5% en DCM. Se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 9 mg (27%).

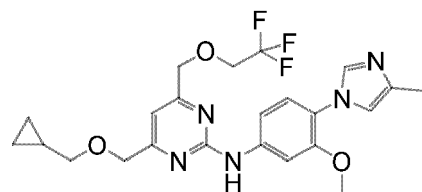
EM (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,83 (d, 3 H) 1,09 (d, 3 H) 2,11 (m, 1 H) 2,30 (d, 3 H) 3,29 (bs, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,00 (q, 2 H) 4,51 (d, 1 H) 4,69 (s, 2 H) 6,88 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H).

Ejemplo 15

2-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol

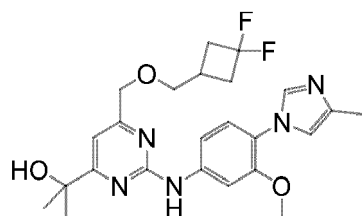
- 5 Se disolvió 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanona (178 mg, 0,41 mmol) en THF (5 ml). Se añadió la mezcla a bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 1,090 ml, 3,27 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 5 min. Se enfrió la mezcla a 0°C y cloruro de amonio (ac) se añadió. Se extrajo la mezcla mediante EtOAc, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de metanol en DCM para dar el compuesto del título como un sólido 107 mg (58%).

EM (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (s, 6 H) 2,14 (d, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,28 (q, 2 H) 4,69 (s, 2 H) 5,40 (s, 1 H) 7,03 (t, 1 H) 7,22 (m, 2 H) 7,29 (m, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 8,01 (d, 1 H) 9,82 (s, 1 H).

15 Ejemplo 164-((Ciclopropilmetoxi)metil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina

- 20 Se mezclaron 2-cloro-4-((ciclopropilmetoxi)metil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (aproximadamente el 50% puro, 33 mg, 0,11 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (26 mg, 0,13 mmol), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,02 mmol), 2-(dodiclohexilfosfino)-bifenilo (6 mg, 0,02 mmol) carbonato de cesio (69 mg, 0,21 mmol) y dioxano (2 ml) en un vial. Se tapó el vial, se evacuó y se purgó con nitrógeno. Se calentó la mezcla mediante irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de sílice, se lavó la almohadilla con metanol al 10% en acetato de etilo. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 15 mg (28%).

- 30 EM (APCI⁺) m/z 478 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 0,23 - 0,32 (m, 2 H) 0,55 - 0,65 (m, 2 H) 1,09 - 1,21 (m, 1 H) 2,31 (d, 3 H) 3,44 (d, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,00 (q, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 6,88 (t, 1 H) 7,08 (dd, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,74 (d, 1 H).

35 Ejemplo 172-(6-(((3,3-Difluorociclobutil)metoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol

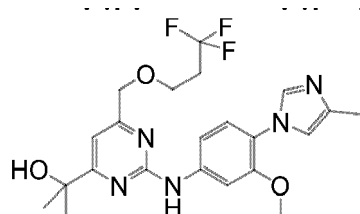
- 40 Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,105 ml, 0,31 mmol) a una disolución helada de 1-(6-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenilamino)pirimidin-4-il)etanona (16 mg, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,058 ml, 0,17 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio (ac, sat). Se concentró la mezcla. Se extrajo el residuo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca (4 mg, 24%).

EM (APCI⁺) m/z 474 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 1,57 (s, 6 H) 2,38 - 2,57 (m, 6 H) 2,66 - 2,77 (m, 2 H) 3,65 (d, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 6,95 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,11 (d, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,08 (s a, 1 H).

5

Ejemplo 18

2-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol



10

A una disolución helada de bromuro de metilmagnesio (0,950 ml, 2,85 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una disolución de 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)metil)pirimidin-4-il)etanona helada (85 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) durante 5 min. Se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 30 minutos antes de que se extinguiera con cloruro de amonio (ac, sat). Se redujo el volumen de disolvente mediante evaporación. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 53 mg (60%).

15

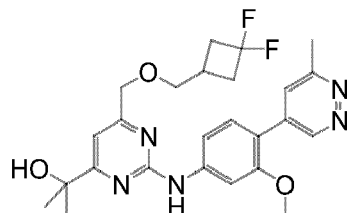
EM (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 1,56 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,52 (qt, 2 H) 3,83 (t, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,25 (s a, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,66 (d, 1 H).

20

Ejemplo 19

25

2-(6-(((3,3-Difluorociclobutil)metoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol



30

A una disolución helada de bromuro de metilmagnesio (1,430 ml, 2,00 mmol) en THF (6 ml) se le añadió una disolución de 1-(6-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-il)etanona (94 mg, 0,20 mmol) en THF (3 ml) durante 5 min. Se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 30 minutos antes de que se extinguiera con cloruro de amonio (ac, sat). Se redujo el volumen de disolvente mediante evaporación. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca 38 mg (39%).

35

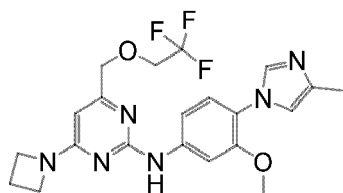
EM (APCI⁺) m/z 486 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 1,57 (s, 6 H) 2,38 - 2,56 (m, 3 H) 2,65 - 2,74 (m, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 3,65 (d, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,13 (s a, 1 H) 4,56 (s, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,16 (dd, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,50 - 7,54 (m, 1 H) 7,72 (d, 1 H) 9,28 (s, 1 H).

40

Ejemplo 20

45

4-(Azetidín-1-il)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina

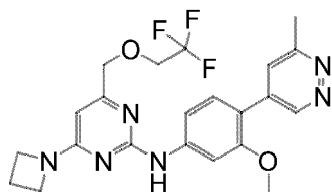


5 Se calentó una mezcla de 4-(azetidin-1-il)-2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (31 mg, 0,11 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (22,37 mg, 0,11 mmol), carbonato de cesio (71,7 mg, 0,22 mmol), acetato de paladio (II) (3,71 mg, 0,02 mmol) y 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo (5,79 mg, 0,02 mmol) en dioxano (2 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón corto de sílice que se lavó con metanol al 10% en acetato de etilo y se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca (41 mg, 83%).

10 EM (APCI⁺) m/z 449(M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 2,30 (d, 3 H) 2,41 - 2,52 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,96 (q, 2 H) 4,11-4,19 (m, 4 H) 4,51 (s, 2 H) 5,88 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,12 (d, 1 H) 7,62 (d, 1 H) 7,92 (d, 1 H).

15 Ejemplo 21

4-(Azetidin-1-il)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina



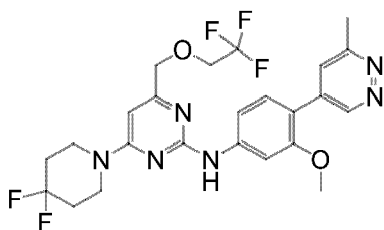
20 Se calentó una mezcla de 4-(azetidin-1-il)-2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (30 mg, 0,11 mmol), 3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina (23 mg, 0,11 mmol), carbonato de cesio (69 mg, 0,21 mmol), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,02 mmol) y 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo (6 mg, 0,02 mmol) en dioxano (2 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón corto de sílice que se lavó con una disolución de metanol al 10% en EtOAc (75 ml). Se concentró el eluato y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 14 mg (29%).

25 EM (APCI⁺) m/z 461(M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 2,42 - 2,50 (m, 2 H) 2,73 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,96 (q, 2 H) 4,10 - 4,20 (m, 4 H) 4,51 (s, 2 H) 5,88 (s, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,28 (d, 1 H) 7,48 (d, 1 H) 7,93 (d, 1 H) 9,26 (d, 1 H).

30

Ejemplo 22

4-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina



35

40 Se calentó una mezcla de 2-cloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (40 mg, 0,12 mmol), 3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina (25 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (75 mg, 0,23 mmol), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,02 mmol) y 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo (6 mg, 0,02 mmol) en dioxano (2 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón de gel corto de sílice que se lavó con una disolución de metanol al 10% en acetato de etilo (75 ml) y se concentró el eluato a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 35 mg (58%).

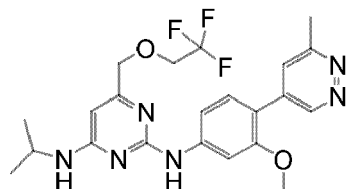
45 EM (APCI⁺) m/z 525(M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [?] ppm 1,98 - 2,10 (m, 4 H) 2,73 (s, 3 H) 3,81 -

3,85 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 3,98 (q, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 6,32 (s, 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,31 (d, 1 H) 7,49 (d, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 9,27 (d, 1 H).

Ejemplo 23

5

N⁴-isopropil-N²-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-2,4-diamina



10 Se calentó una mezcla de 2-cloro-N-isopropil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (41 mg, 0,14 mmol) ,3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina (31 mg, 0,14 mmol), carbonato de cesio (94 mg, 0,29 mmol), acetato de paladio (II) (5 mg, 0,02 mmol) y 2-(diciclohexil-fosfino)bifenilo (8 mg, 0,02 mmol) en dioxano (2 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón de gel corto de sílice que se lavó con una disolución de metanol al 10% en acetato de etilo. Se concentró el eluato a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 32 mg (48%).

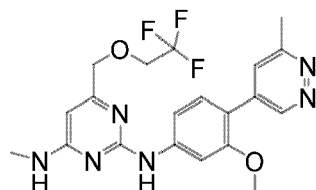
15

EM (APCI⁺) m/z 463 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, METANOL-*d*₄) [?] ppm 1,23 (d, 6 H) 2,66 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,05 (q, 2 H) 4,17 - 4,34 (m., 1 H) 4,44 (s, 2 H) 6,06 (s, 1 H) 7,27 (d, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 1 H) 7,82 (s a, 1 H) 9,22 (s a, 1 H).

20

Ejemplo 24

N²-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-N⁴-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-2,4-diamina



25

30 Se calentó una mezcla de 2-cloro-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (50 mg, 0,20 mmol), 3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)anilina (42 mg, 0,20 mmol), carbonato de cesio (127 mg, 0,39 mmol), acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (10 mg, 0,03 mmol) en dioxano (2 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se añadió 2-cloro-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (72 mg, 0,28 mmol, 1,4 eq), acetato de paladio (II) (7 mg) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (10 mg) y se calentó la mezcla a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón de gel corto de sílice que se lavó con una disolución de metanol al 10% en acetato de etilo (75 ml). Se concentró el eluato a vacío y se purificó el residuo mediante una técnica preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 22 mg (26%).

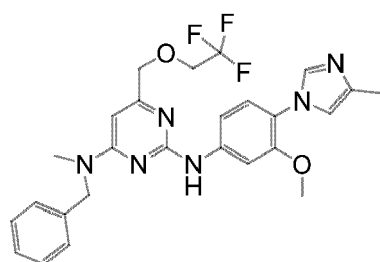
35

40 EM (APCI⁺) m/z 435 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) [?] ppm 2,73 (s, 3 H) 3,03 (s a, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,97 (q, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 5,22 (s a, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,50 (d, 1 H) 7,77 (s a, 1 H) 9,26 (d, 1 H).

40

Ejemplo 25

N⁴-bencil-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina



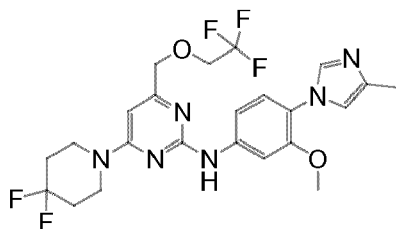
45

Se calentó una mezcla de N-bencil-2-cloro-N-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (197 mg, 0,57 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (116 mg, 0,57 mmol), carbonato de cesio (371 mg, 1,14 mmol), acetato de paladio (II) (19 mg, 0,09 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (30 mg, 0,09 mmol) en dioxano (4 ml) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón de gel corto de sílice que se lavó con una disolución de metanol al 10% en acetato de etilo (75 ml). Se concentró el eluato a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 194 mg (66%).

EM (APCI⁺) m/z 513 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOH) [?] ppm 2,21 (d, 3 H) 3,10 (s a, 3 H) 3,62 (s a, 3 H) 4,06 (q, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,28 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,12 (s, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 3 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 7,80 (s, 1 H).

Ejemplo 26

4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina

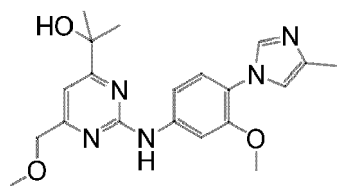


Se agitó una mezcla de 2-cloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidina (97 mg, 0,28 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (57 mg, 0,28 mmol), carbonato de cesio (183 mg, 0,56 mmol), acetato de paladio (9 mg, 0,04 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (15 mg, 0,04 mmol) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón de gel corto de sílice que se lavó con una disolución de metanol al 10% en acetato de etilo (75 ml). Se concentró el eluato a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una goma, 103 mg (72%).

EM (APCI⁺) m/z 513 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) [?] 2,00 - 2,09 (m, 4H), 2,29 - 2,32 (m, 3H), 3,81 - 3,87 (m, 7H), 3,98 (q, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,00 - 7,05 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 2H).

Ejemplo 27

2-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(metoximetil)pirimidin-4-il)propan-2-ol

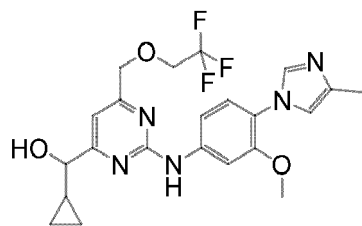


Se añadió 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(metoximetil)pirimidin-4-il)etanona (160 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota a una disolución helada de bromuro de metilmagnesio (3,11 ml, 4,35 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 30 minutos y se extinguió con cloruro de amonio (sat, ac). Se extrajo la mezcla con diclorometano, se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases que contenía una capa de 1 cm de sulfato de magnesio y se concentró el eluato a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 124 mg (74%).

EM (APCI⁺) m/z 384 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) [?] 1,56 (s, 6H), 2,35 - 2,38 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,10 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 6,90 - 6,93 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,80 (s a, 1H).

Ejemplo 28

Ciclopropil(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)metanol

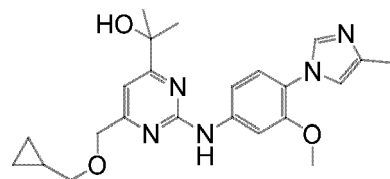


A una disolución helada de bromuro de ciclopropilmagnesio (1,90 ml, 0,95 mmol) en THF (10 ml), se le añadió una disolución de 2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído (40 mg, 0,09 mmol) en THF (6 ml) durante 5 min. Se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 30 minutos antes de extinguirla con cloruro de amonio (ac, sat). Se redujo el volumen de disolvente mediante evaporación. Se extrajo la mezcla con diclorometano, se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 7 mg (16%).

EM (APCI⁺) m/z 464 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) [2] ppm 0,54 - 0,69 (m, 4 H) 1,10 - 1,18 (m, 1 H) 2,29 - 2,32 (m, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,97 - 4,09 (m, 3 H) 4,70 (s, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,10 (dd, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,65 (dd, 2 H).

Ejemplo 29

2-(6-((Ciclopropilmetoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol

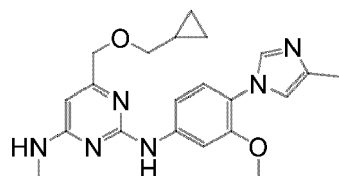


A una disolución helada de bromuro de metilmagnesio (1,58 ml, 2,21 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota 1-(6-((ciclopropilmetoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-pirimidin-4-il)etanona (90 mg, 0,22 mmol) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 30 minutos. Se extinguió la reacción con cloruro de amonio (ac, sat) y se añadió salmuera. Se extrajo la mezcla con diclorometano, se hizo pasar la fase orgánica a través de un separador de fases que contenía una capa de 1 cm de sulfato de magnesio y se retiraron los disolventes a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 50 mg (54%).

EM (APCI⁺) m/z 424 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) [2] ppm 0,23 - 0,27 (m, 2H), 0,56 - 0,61 (m, 2H), 1,09 - 1,18 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 2,27 - 2,31 (m, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,45 (s a, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (d, 1H).

Ejemplo 30

6-((Ciclopropilmetoxi)metil)-N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina



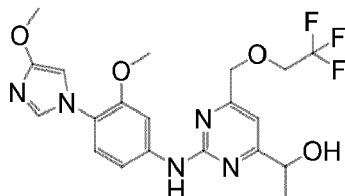
Se agitó una mezcla de 2-cloro-6-((ciclopropilmetoxi)metil)-N-metilpirimidin-4-amina (41 mg, 0,18 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (73 mg, 0,36 mmol), carbonato de cesio (117 mg, 0,36 mmol), acetato de paladio (6 mg, 0,03 mmol) y 2-(diclohexil-fosfino)bifenilo (9 mg, 0,03 mmol) bajo argón a 120°C durante 90 minutos en un horno de microondas. Se filtró la mezcla a través de un tapón de gel corto de sílice que se lavó con una disolución de metanol al 10% en acetato de etilo (75 ml). Se concentró el eluato y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca (30 mg, 42%).

EM (APCI⁺) m/z 395 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) [2] ppm 0,23 - 0,27 (m, 2H), 0,55 - 0,60 (m, 2H), 1,08 - 1,17 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 3,00 (d, 3H), 3,41 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 5,08 (s a, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,85 (s, 1H),

7,00 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,77 (s a, 1H).

Ejemplo 31

5 1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanol

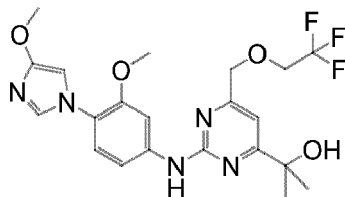


10 A una disolución con agitación de 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanona (0,1 g, 0,22 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,034 g, 0,89 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min. Se añadió acetona (2 ml) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 50 mg (50%).

15 EM (APCI⁺) m/z 454 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d₃): [?] ppm: 1,54 (d, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,00 (q, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 4,81 (q, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H).

Ejemplo 32

20 2-(2-(3-Metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol



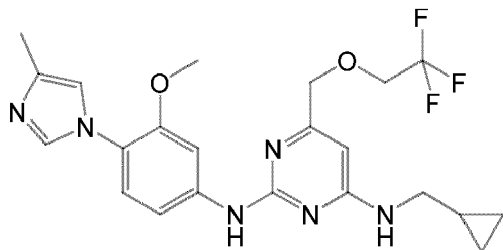
25 Se coevaporó 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanona (145 mg, 0,32 mmol) con dioxano y se disolvió en THF (10 ml). Se añadió la mezcla lentamente a una disolución bien agitada de bromuro de metilmagnesio (0,857 ml, disolución 3 M, 2,57 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 5 min. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió cloruro de amonio (ac, 5 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x10 ml), se filtró la fase orgánica y se concentró a vacío. Se separó y purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 68 mg (46%).

30 EM (APCI⁺) m/z 468 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃): [?] [?] ppm: 1,50 (s, 6 H), 3,76 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,97 (s a, 1 H), 4,11 (q, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,12 (s a, 1 H).

35

Ejemplo 33

N⁴-(ciclopropilmetil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina



40

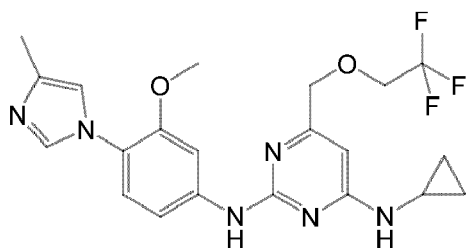
Se calentó una mezcla de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (99 mg, 0,49 mmol), 2-cloro-N-(ciclopropilmetil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (72 mg, 0,24 mmol), carbonato de cesio (159 mg, 0,49 mmol), acetato de paladio (II) (8,20 mg, 0,04 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (12,80 mg, 0,04 mmol) en

dioxano (1,5 ml) a 120°C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas, se eluyó la almohadilla con metanol. Se concentró el eluato y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 65 mg (58%).

5
EM (APCI⁺) m/z 463 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 0,21 - 0,26 (m, 2 H), 0,46 - 0,52 (m, 2 H), 1,04 - 1,15 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,27 (s a, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,07 (q, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 5,94 (s a, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,15 (s a, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 7,59 (s a, 1 H), 7,93 (s a, 1 H).

10 Ejemplo 34

N⁴-ciclopropil-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina

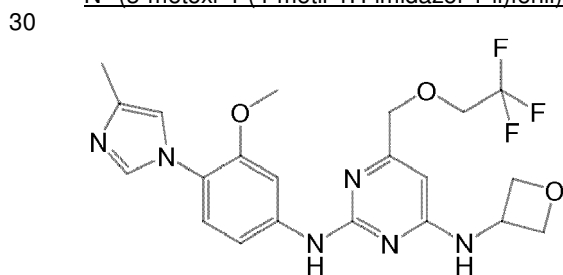


15
Se calentó una mezcla de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (91 mg, 0,45 mmol), 2-cloro-N-ciclopropil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (63 mg, 0,22 mmol), carbonato de cesio (146 mg, 0,45 mmol), acetato de paladio (II) (8 mg, 0,03 mmol) y 2-(diciclohexil-fosfino)bifenilo (12 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1,5 ml) a 120°C en un reactor de microondas durante 90 minutos. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas, se eluyó la almohadilla de filtro con metanol. Se concentró el eluato a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 45 mg (45%).

20
EM (APCI⁺) m/z 449 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 0,51 - 0,58 (m, 2 H), 0,76 - 0,81 (m, 2 H), 2,18 - 2,19 (m, 3 H), 2,63 (s a, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,08 (q, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 6,00 (s a, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,25 - 7,37 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,57 (s a, 1 H), 7,78 (d, 1 H).

25 Ejemplo 35

N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-(oxetan-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina

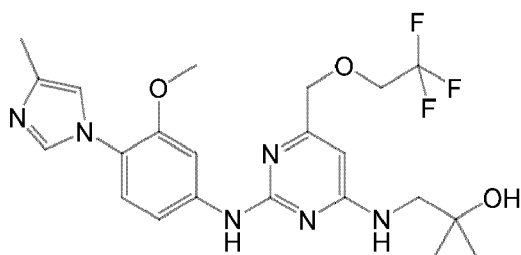


35
Se calentó una mezcla de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (78 mg, 0,38 mmol), 2-cloro-N-(oxetan-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (57 mg, 0,19 mmol), carbonato de cesio (125 mg, 0,38 mmol), acetato de paladio (II) (6,45 mg, 0,03 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (10,07 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1 ml) a 120°C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas y se lavó la almohadilla de filtro con metanol. Se concentró el eluato a vacío y se purificó mediante cromatografía preparativa produciendo el compuesto del título como un sólido 45 mg (51%).

40
EM (APCI⁺) m/z 465 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,14 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,21 (q, 2 H), 4,43 - 4,52 (m, 4 H), 4,82 (t, 2 H), 5,07 (s a, 1 H), 6,08 (s a, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,09 (s a, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

45 Ejemplo 36

1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol

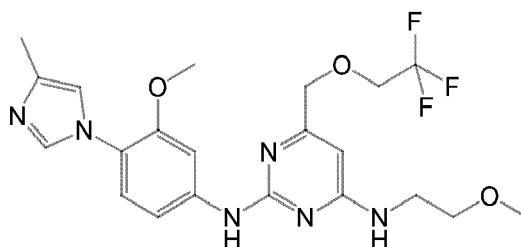


5 Se calentó una mezcla de 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (45 mg, 0,22 mmol), 1-(2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (35 mg, 0,11 mmol), carbonato de cesio (73 mg, 0,22 mmol), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,02 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (6 mg, 0,02 mmol) en dioxano (1 ml) a 120°C mediante irradiación de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. Se añadió un equivalente adicional de cada uno de: 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina, carbonato de cesio, acetato de paladio (II) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y se calentó la mezcla de reacción mediante irradiación de microondas a 120°C durante 90 minutos adicionales. Se filtró la mezcla y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido 16 mg (29%).

15 EM (APCI⁺) m/z 481 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 1,18 (s, 6 H), 2,18 (s, 3 H), 3,42 (s a, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,06 (q, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 6,07 (s a, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,67 (s a, 1 H), 7,85 (s a, 1 H).

Ejemplo 37

N2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4-(2-metoxietil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina

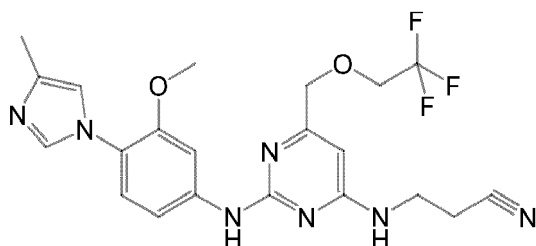


20 Se mezclaron 2-cloro-N-(2-metoxietil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-amina (43 mg, 0,14 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (58 mg, 0,29 mmol), carbonato de cesio (94 mg, 0,29 mmol), acetato de paladio (II) (5 mg, 0,02 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (8 mg, 0,02 mmol) y dioxano (2 ml) en un vial y se mantuvieron bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 120°C durante 90 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Se aclaró el tapón de filtro con MeOH. Se retiraron los disolventes a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 34 mg (51%).

30 EM (ES⁺) m/z 467 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 3,56 - 3,68 (m, 4 H) 3,86 (s, 3 H) 3,97 (q, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 5,22 (s a, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,01 - 7,19 (m, 3 H) 7,65 - 7,79 (m, 2 H).

Ejemplo 38

3-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-ilamino)propanonitrilo



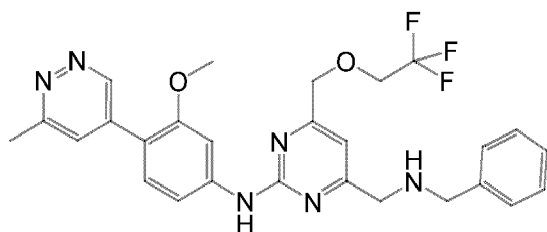
40 Se mezclaron 3-(2-cloro-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-ilamino)propanonitrilo (29 mg, 0,10 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (40 mg, 0,20 mmol), carbonato de cesio (64 mg, 0,20 mmol), acetato de paladio (II) (3 mg, 0,01 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (5 mg, 0,01 mmol) y dioxano (1,5 ml) en un vial y se mantuvieron

bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 120°C durante 90 min. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Se aclaró el tapón de filtro con MeOH. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 22 mg (48%).

EM (ES⁺) *m/z* 462 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,40 (s a, 3 H) 2,76 (t, 2 H) 3,78 (q, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,98 (q, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 5,15 (s a, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 7,62 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H).

Ejemplo 39

4-((Bencilamino)metil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina

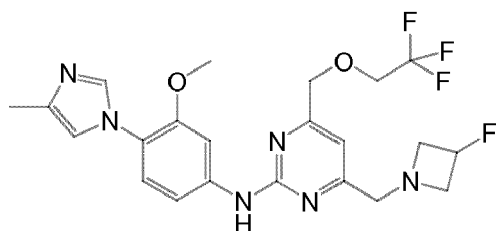


Se disolvió 2-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-carbaldehído (100 mg, 0,23 mmol) en DCE (4 ml), THF (1 ml) y DMF (0,1 ml). Se añadieron bencilamina (0,030 ml, 0,28 mmol) y ácido acético (0,013 ml, 0,23 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0,32 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se extinguió la reacción con agua. Se extrajo la fase acuosa mediante DCM (x2). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó sobre sílice. Se cargó la sílice en una columna de sílice precargada. Se eluyó la columna con un gradiente de metanol en DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 58 mg (48%).

EM (ES⁺) *m/z* 525 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,75 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 3,92 - 3,94 (s, 2 H) 3,99 (q, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,16 (dd, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,34 - 7,38 (m, 2 H) 7,38 - 7,41 (m, 3 H) 7,49 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 9,27 (d, 1 H).

Ejemplo 40

4-((3-Fluoroazetidín-1-il)metil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina



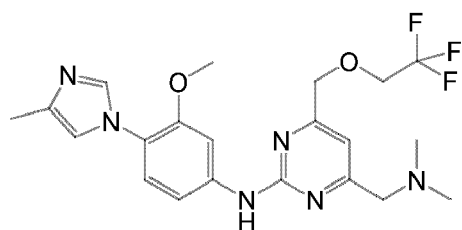
Se mezcló clorhidrato de 3-fluoroazetidina (25 mg, 0,23 mmol) con metanol (5 ml). Se añadió metóxido de sodio (30% en peso en metanol, 0,042 ml, 0,23 mmol) seguido por 2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído (80 mg, 0,19 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 min. Se añadió ácido acético (0,035 ml, 0,61 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (17 mg, 0,27 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h.

Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 5 min. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca 44 mg (48%).

EM (ES⁺) *m/z* 480 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,28 - 3,33 (m, 1 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,73 (s, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (q, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 5,11 - 5,29 (m, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,08 (dd, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,71 (d, 1 H).

Ejemplo 41

4-((Dimetilamino)metil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina

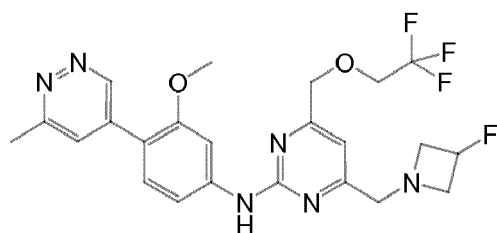


Se disolvió 2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-carbaldehído (100 mg, 0,24 mmol) en DCE (4 ml). Se añadieron dimetilamina (2 M en THF, 0,142 ml, 0,28 mmol) y ácido acético (0,014 ml, 0,24 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (80 mg, 0,38 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora 45 min. Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 3 minutos luego se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa mediante DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró sobre sílice, luego se sometió a cromatografía en columna que eluía con un gradiente de metanol en DCM. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 22 mg (21%).

EM (ES⁻) *m/z* 449 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 (d, 3 H) 2,31 - 2,36 (m, 6 H) 3,49 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (q, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,04 (dd, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,63 (d, 1 H) 7,79 (d, 1 H).

Ejemplo 42

4-((3-Fluoroazetidín-1-il)metil)-N-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazín-4-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidín-2-amina

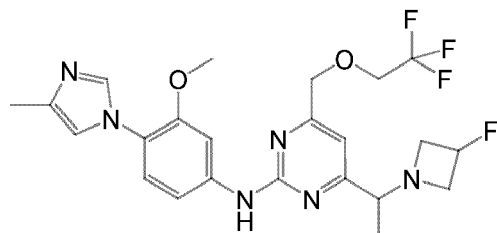


Se mezcló clorhidrato de 3-fluoroazetidina (31 mg, 0,28 mmol) con metanol (5 ml). Se añadió metóxido de sodio (0,051 ml, 0,28 mmol) seguido por 2-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazín-4-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidín-4-carbaldehído (100 mg, 0,23 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 min. Se añadió ácido acético (0,042 ml, 0,74 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0,32 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 5 min. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido, 48 mg (42%).

EM (ES⁺) *m/z* 493 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,76 (s, 3 H) 3,32 - 3,46 (m, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,85 - 3,90 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,01 (q, 2 H) 4,69 (s, 2 H) 5,12 - 5,33 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,18 (dd, 1 H) 7,34 (d, 2 H) 7,51 (d, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 9,28 (d, 1 H).

Ejemplo 43

4-(1-(3-Fluoroazetidín-1-il)etil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidín-2-amina



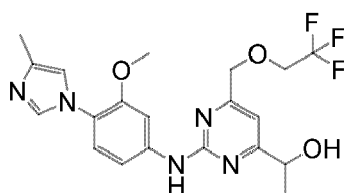
Se mezcló clorhidrato de 3-fluoroazetidina (28 mg, 0,25 mmol) con metanol (5 ml). Se añadió metóxido de sodio (0,046 ml, 0,25 mmol) seguido por 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidín-4-il)etanona (90 mg, 0,21 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 min. Se añadió ácido

acético (0,044 ml, 0,76 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (18 mg, 0,29 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 5 min, luego se diluyó con DCM y bicarbonato de sodio (sat, ac). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de MeOH y DCM. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 33 mg (32%).

EM (ES⁺) *m/z* 495 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (d, 3 H) 2,30 (d, 3 H) 3,08 - 3,20 (m, 1 H) 3,20 - 3,32 (m, 1 H) 3,41 (q, 1 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H) 3,72 - 3,83 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,99 (q, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 5,05 - 5,27 (m, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,05 (dd, 1 H) 7,16 (d, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,77 (d, 1 H).

Ejemplo 44

1-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanol

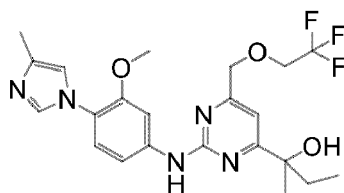


Se disolvió 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanona (55 mg, 0,13 mmol) en etanol (5 ml). Se añadió borohidruro de sodio (24 mg, 0,63 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min. Se añadió acetona (2 ml) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de metanol en DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 40 mg (72%).

EM (ES⁺) *m/z* 438 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm: 1,54 (d, 1H) 2,29 (d, 3H) 3,85 (s, 3H) 4,00 (q, 2H) 4,68 (s, 2H) 4,81 (q, 1H) 5,86 (bs, 1H) 6,87 (t, 1H) 7,00 (s, 1H) 7,08 (dd, 1H) 7,17 (d, 1H) 7,67 (d, 1H) 7,69 (d, 1H) 7,71 (s, 1H).

Ejemplo 45

2-(2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)butan-2-ol

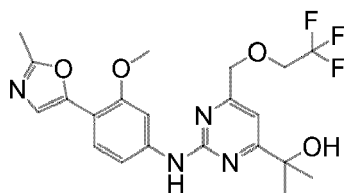


Se disolvió bromuro de etilmagnesio (0,86 ml, 2,57 mmol, 3M en THF) en THF (5 ml). Se disolvió 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-il)etanona (140 mg, 0,32 mmol) en THF (5 ml) y se añadió lentamente a la disolución de bromuro de etilmagnesio. Se enfrió la mezcla en hielo, se añadió cloruro de amonio (sat, ac, 5 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x2). Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un aceite, 63 mg (42%).

EM (APCI⁺) *m/z* 466 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,82 (t, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,86 (q, 2 H) 2,30 (d, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,00 (q, 2 H) 4,40 (s a, 1 H) 4,70 (s, 2 H) 6,89 (t, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,08 (dd, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,65 (d, 1 H) 7,68 (d, 1 H).

Ejemplo 46

2-(2-(3-Metoxi-4-(2-metiloxazol-5-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-il)propan-2-ol

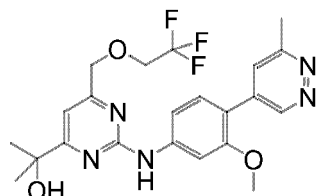


5 Se disolvió 1-(2-(3-metoxi-4-(2-metiloxazol-5-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-il)etanona (64 mg, 0,15 mmol) en THF (5 ml) y se añadió lentamente a una disolución de bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 0,391 ml, 1,17 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió cloruro de amonio (sat, ac, 5 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x2). Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna que eluía con un gradiente de metanol en DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 46 mg (69%).

10 EM (APCI⁺) m/z 453 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 (s, 6 H) 2,52 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,00 (q, 2 H) 4,23 (bs, 1 H) 4,69 (s, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,43 (bs, 1 H) 7,65 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H).

Ejemplo 47

15 2-(2-(3-Metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol

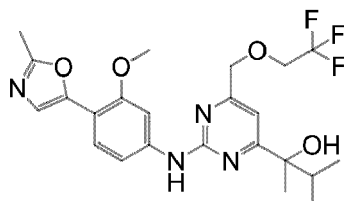


20 Se disolvió 1-(2-(3-metoxi-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-il)etanona (60 mg, 0,13 mmol) en THF (5 ml) y se añadió lentamente a una disolución de bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 0,358 ml, 1,07 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió cloruro de amonio (sat, ac, 5 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x2). Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 42 mg (68%).

25 EM (APCI⁺) m/z 464 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,57 (s, 6 H) 2,76 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,02 (q, 2 H) 4,13 (bs, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,17 (dd, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 7,49 (bs, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,71 (d, 1 H) 9,28 (d, 1 H).

Ejemplo 48

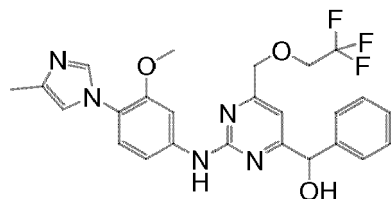
30 2-(2-(3-Metoxi-4-(2-metiloxazol-5-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-il)-3-metilbutan-2-ol



35 Se disolvió 1-(2-(3-metoxi-4-(2-metiloxazol-5-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-il)etanona (60 mg, 0,14 mmol) en THF (5 ml) y se añadió lentamente a una disolución de isopropilo cloruro de magnesio (2 M en THF, 0,206 ml, 0,41 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, se añadió cloruro de amonio (sat, ac, 5 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x2). Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en sílice que eluía con un gradiente de MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un sólido, 40 mg (61%).

40 EM (APCI⁺) m/z 481 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,74 (d, 3 H) 1,04 (d, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,84 (s a, 1 H) 2,03 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 4,00 (q, 2 H) 4,25 (s a, 1 H) 4,69 (s, 2 H) 6,93 (s, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,63 (d, 1 H) 7,67 (d, 1 H).

Ejemplo 49

2-(3-Metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)(fenil)metanol

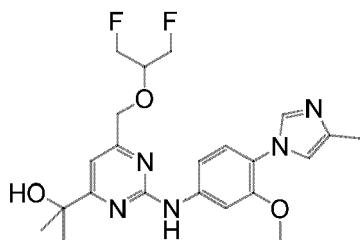
5

Se disolvió 2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-4-carbaldehído (0,10 g, 0,24 mmol) en THF (5 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió bromuro de fenilmagnesio (3 M, 0,79 ml, 2,37 mmol) durante 30 min. Se añadieron MeOH y cloruro de amonio (ac, sat). Se extrajo la mezcla con EtOAc (x2). Se filtró la fase orgánica a través de una almohadilla de sílice y sulfato de sodio. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 50 mg (22%).

EM (APCI⁺) m/z 500 (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,94 (q, 2 H) 4,64 (d, 2 H) 4,84 (bs, 1 H) 5,69 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 3 H) 7,41 - 7,50 (m, 3 H) 7,61 (s, 1 H) 7,62 (d, 1 H).

15

Ejemplo 50

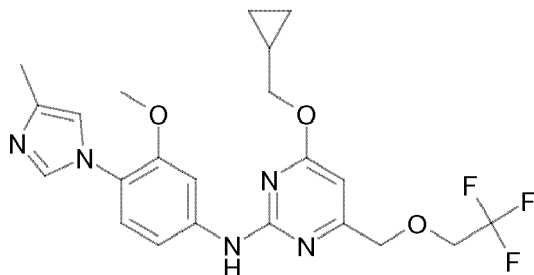
20 2-(6-((1,3-Difluoropropan-2-iloxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol

A una disolución helada de bromuro de metilmagnesio (0,71 ml, 1,0 mmol) en THF (6 ml) se le añadió durante 5 min una disolución de 1-(6-((1,3-difluoropropan-2-iloxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)etanona (43 mg, 0,1 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de amonio (sat, ac). Se redujo el volumen de disolvente mediante evaporación. Se añadió DCM y se separaron las fases. Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca (34 mg, 76%).

EM (APCI⁺) m/z 448 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,56 (s, 6 H) 2,31 (d, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,91 - 4,07 (m, 1 H) 4,20 (s a, 1 H) 4,54 - 4,60 (m, 2 H) 4,66 - 4,70 (m, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 6,87 - 6,91 (m, 1 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,66 (dd, 2 H).

30

Ejemplo 51

35 4-(Ciclopropilmetoxi)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidin-2-amina

Se añadieron 2-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidina (55 mg, 0,19 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (45 mg, 0,22 mmol), carbonato de cesio (124 mg, 0,38 mmol) y 2-(diclohexilfosfina)bifenilo (10 mg, 0,029 mmol) a dioxano (3 ml) en un tubo de microondas. Se añadió acetato de

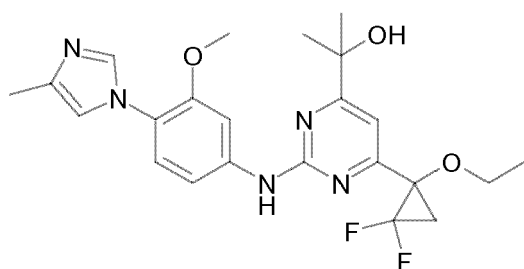
40

paladio (II) (6,4 mg, 0,029 mmol). Se llenó el tubo de nuevo a vacío con nitrógeno y se selló. Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 100 °C durante 2 horas y luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Mg₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice, que eluía con mezclas de metanol del 0% al 5% en acetato de etilo. Se purificó adicionalmente el producto mediante cromatografía en una columna de fase inversa, que eluía con mezclas de metanol del 0% al 100% en agua que contenían ácido trifluoroacético al 5% para proporcionar el compuesto del título como un sólido, 40 mg (45%).

EM (ESI+) m/z 464 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,34 - 0,37 (m, 2 H), 0,64 - 0,70 (m, 2 H), 1,20 - 1,40 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,97 (q, 2 H), 4,20 (d, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H).

Ejemplo 52

2-(6-(1-Etoxi-2,2-difluorociclopropil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol



Se calentó una mezcla de 2-(2-cloro-6-(1-etoxi-2,2-difluorociclopropil)pirimidin-4-il)propan-2-ol (8 mg, 0,03 mmol), 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (6 mg, 0,03 mmol), carbonato de cesio (17,81 mg, 0,05 mmol), acetato de paladio (1 mg, 4 μmol) y 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (1,5 mg, 4 μmol) en dioxano (1,5 ml) bajo una atmósfera de argón a 120°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. Se filtró la mezcla en bruto a través de un tapón corto de sílice que se lavó con MeOH al 10% en EtOAc (35 ml). Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una película seca, 6 mg (48%).

EM (APCI⁺) m/z 460 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,32 (t, 3 H) 1,57 (s, 6 H) 1,80 -1,91 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 3,57 (q, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 6,90 (s, 1 H) 6,95 (dd, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,63 (d, 1 H) 7,67 (s, 1 H).

Ensayos biológicos

El nivel de actividad de los compuestos en la formación de Aβ se sometió a prueba usando los siguientes métodos:

Ensayo de HEK

Se diluyeron los compuestos en DMSO al 100% y se almacenaron a 20°C antes de su uso. Se cultivó la línea celular de riñón embrionario humano (HEK) que expresaba de manera estable APP con la mutación sueca (APP^{swe}) usando medio de Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) proporcionado con glucosa 4500 g/l, Na-piruvato y GlutaMAX, suero bovino fetal al 10%, penicilina-estreptomicina 100 U/ml (PEST), aminoácidos no esenciales 1x (NEAA), HEPES 10 μM, zeocina 100 μg/ml. Se lavaron las células a aproximadamente el 80% de confluencia con PBS, separadas de frascos de cultivo usando tripsina/EDTA 1x diluido en PBS, se resuspendieron en medios celulares y se sembraron en placa en placas de cultivo celular recubiertas con poli-d-lisina de 384 pocillos a aproximadamente 10000-15000 células/pocillo, en 25 μl de medios celulares. Opcionalmente, se descongelaron células criopreservadas (congeladas y almacenadas a -140°C en el 90% de medios celulares y el 10% de DMSO) se lavaron y se sembraron en placa tal como antes. A continuación, se incubaron las células durante 15-24 h a 37°C y el 5% de CO₂, tras lo cual se cambió el medio celular. Se añadió medio nuevo que contenía el compuesto de prueba diluido x200 a partir de placa de compuesto preparado a las células antes de incubación adicional durante 4-6 horas a 37°C y el 5% de CO₂. Tras la incubación con el compuesto de prueba, se analizó la cantidad de péptidos Aβ, incluyendo Aβ₄₂, Aβ₄₀, Aβ₃₉, Aβ₃₈ y Aβ₃₇, secretada al medio celular usando la tecnología de ensayo de electroquimioluminiscencia de Meso Scale Discovery Technology, en combinación con anticuerpos específicos producidos contra los diferentes péptidos Aβ. Se sometieron a ensayo los posibles efectos citotóxicos de los compuestos midiendo el contenido en ATP (Vialight) a partir de lisado celular.

Ensayo de PCN

Se diluyeron los compuestos en el 100% de DMSO y se almacenaron a 20°C antes de su uso. Se aislaron células neuronales corticales primarias (PCN) de embriones de ratón de 16 días y se cultivaron en medios de Ham F12 que

5 contenían suero bovino fetal al 10%, Hepes 10 mM, L-glutamina 2 mM y penicilina-estreptomicina 100 U/ml. Se sembraron 150000-250000 células/pocillo, en 200 µl de medios celulares en placas recubiertas con poli-D-Lisina de 96 pocillos. Tras la incubación a 37°C, el 5% de CO₂ durante cinco días, se cambiaron los medios por medio nuevo que contenía el compuesto de prueba diluido x100, antes de incubación adicional durante 16-20 horas a 37°C y el 5% de CO₂. Tras la incubación con el compuesto de prueba, se analizó la cantidad de péptidos Aβ42 secretada al medio celular usando el kit de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas de tipo sándwich en fase sólida (ELISA) de Invitrogen para la detección de β-amiloide 1-42 de ratón. Se sometieron a ensayo los posibles efectos citotóxicos de los compuestos midiendo el contenido en ATP (ViaLight) a partir de lisado celular.

10 *Resultados*

A continuación en la tabla 1 se proporcionan datos biológicos sobre los compuestos a modo de ejemplo.

15 Tabla 1: valores de pCl₅₀ en los ensayos de HEK y PCN para los ejemplos de la presente invención.

Número de ejemplo	pCl ₅₀ de Aβ42 ensayo de HEK	pCl ₅₀ de Aβ42 ensayo de PCN
1	7,7	7,3
2	7,5	7,2
3	7,6	7,4
4	7,6	8,0
5	7,7	7,7
6	7,5	7,5
7	7,5	7,5
8	7,5	7,7
9	7,6	7,5
10	7,2	7,5
11	7,6	7,3
12	7,1	7,4
13	7,7	7,3
14	ND	7,4
15	7,5	7,3
16	7,3	7,1
17	6,7	6,7
18	7,2	7,0
19	6,7	ND
20	7,4	7,0
21	6,9	7,3
22	7,1	7,2
23	7,1	7,1
24	7,0	7,1
25	7,6	7,3
26	7,3	7,7
27	6,8	6,9
28	7,4	7,0
29	7,4	7,2
30	7,4	7,2
31	6,6	6,5
32	7,0	6,5
33	7,4	7,3
34	7,3	7,0
35	7,3	7,6
36	7,2	7,4
37	7,4	7,2
38	7,3	7,4
39	6,9	6,7
40	6,9	7,0
41	6,8	ND
42	7,1	6,6
43	7,5	6,8
44	7,3	7,0
45	7,3	7,2
46	7,4	7,1

ES 2 665 421 T3

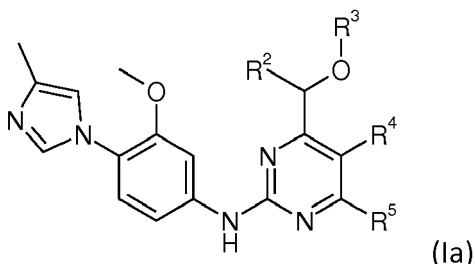
47	7,3	7,0
48	7,6	7,3
49	7,1	7,1
50	7,1	7,2
51	7,2	6,9
52	6,7	6,7

ND = no determinado

- 5 La pCl_{50} de los nuevos compuestos se mejora en comparación con compuestos conocidos, tales como por ejemplo el compuesto 105 del documento WO2009103652, que tiene una pCl_{50} de 6,35-6,36.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula (Ia)



en la que:

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R³ es fluoro-alquilo C₁₋₃ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃, en el que el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes fluoro;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁵ es -NR^{6A}R^{6B}, -OR⁷, -CH₂OR⁷, -C(R^{8A})(R^{8B})OH, -C(R^{9A})(R^{9B})-NR^{6A}R^{6B} o ciano-alquilo C₁₋₆;

R^{6A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoro-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₆;

o cuando R⁵ es -NR^{6A}R^{6B}, R^{6A} junto con R⁴ es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, formando así un anillo de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

R^{6B} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o R^{6A} y R^{6B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en fluoro y alquilo C₁₋₃;

R⁷ es alquilo C₁₋₆, fluoro-alquilo C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;

o cuando R⁵ es OR⁷, R⁷ junto con R⁴ es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, formando así un anillo de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R^{8A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoro-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₆; y

R^{8B}, R^{9A} y R^{9B} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es hidrógeno o metilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es 2,2,2-trifluoroetilo o ciclopropilmetilo.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es hidrógeno o metilo.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es -NR^{6A}R^{6B} en el que R^{6A} es metilo o 2-propilo y R^{6B} es hidrógeno, o en el que R^{6A} y R^{6B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidina; o

R⁵ es -OR⁷ en el que R⁷ es metilo; o

R⁵ es -C(R^{8A})(R^{8B})OH en el que R^{8A} es hidrógeno, metilo, trifluorometilo o ciclopropilmetilo y R^{8B} es hidrógeno o metilo; o

R⁵ es cianometilo.

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

4-(azetidín-1-il)-6-((ciclopropilmetoxi)metil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)pirimidin-2-amina,

N4-metil-N2-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-pirimidin-2,4-diamina, 2-[2-[3-metoxi-4-(4-metilimidazol-1-il)anilino]-6-(2,2,2-trifluoroetoximetil)-pirimidin-4-il]acetonitrilo,

N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4,5-dimetil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina,
 2-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 5 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanol,
 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-etil)pirimidin-4-il)etanol,
 10 N4-isopropil-N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina,
 (2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)metanol,
 15 2-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanol,
 20 2-ciclopropil-1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)etanol,
 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)-2-metilpropan-1-ol,
 2-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 25 4-((ciclopropilmetoxi)metil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina,
 2-(6-(((3,3-difluorociclobutil)metoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 2-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((3,3,3-trifluoropropoxi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 30 4-(azetid-1-il)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina,
 N4-bencil-N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina,
 35 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina,
 2-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-(metoximetil)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 ciclopropil(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-4-il)metanol,
 40 2-(6-((ciclopropilmetoxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 6-((ciclopropilmetoxi)metil)-N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 45 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanol,
 2-(2-(3-metoxi-4-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 N4-(ciclopropilmetil)-N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina,
 50 N4-ciclopropil-N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4-(oxetan-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina,
 55 1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol,
 N2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N4-(2-metoxietil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2,4-diamina,
 3-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-ilamino)propanonitrilo,
 60 4-((3-fluoroazetid-1-il)metil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina,
 4-((dimetilamino)metil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina,
 4-(1-(3-fluoroazetid-1-il)etil)-N-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)pirimidin-2-amina,
 65

1-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)etanol,
 2-(2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)butan-2-ol,
 (2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)-metil)pirimidin-4-il)(fenil)metanol,
 2-(6-((1,3-difluoropropan-2-iloxi)metil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol,
 4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]pirimidin-2-amina, y
 2-(6-(1-etoxi-2,2-difluorociclopropil)-2-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)propan-2-ol,

o sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto anterior.

7. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una patología relacionada con A β seleccionada del grupo que consiste en síndrome de Down, una angiopatía β amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con el deterioro cognitivo, DCL (“deterioro cognitivo leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal.
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.
11. Composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que el al menos un agente se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de potenciación cognitiva, agentes de potenciación de la memoria y agentes antipsicóticos atípicos.
13. Composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en onepezil, galantamina, rivastigmina, tacrina y memantina, olanzapina, aripiprazol, risperidona, quetiapina, clozapina, ziprasidona y olanzapina/fluoxetina, y (iii) un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
14. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para su uso en terapia.