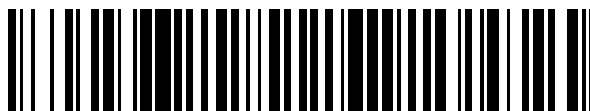


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 008**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 239/36 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013 PCT/CN2013/000860**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14012360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013 E 13819193 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2875001**

54 Título: **Derivados heterocíclicos nitrogenados y su aplicación en fármacos**

30 Prioridad:

18.07.2012 CN 201210250660

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

07.06.2019

73 Titular/es:

**SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
No. 1, Gongye North Road, Northern Industrial
Area, Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, YINGJUN;
ZHANG, JIANCUN;
WANG, XIAOJUN;
LIN, RUNFENG;
CAO, SHENGTIAN;
WANG, ZHAOHE y
LI, JING**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 716 008 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos nitrogenados y su aplicación en fármacos

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente china con N.º 201210250660.6, presentada el 18 de julio de 2012.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la medicina. En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos heterocíclicos nitrogenados, sus combinaciones, sus métodos de preparación y sus usos como fármacos, especialmente para el tratamiento y la prevención de la fibrosis tisular.

15

Antecedentes de la invención

La pequeña fibrosis de un órgano o tejido se denomina fibrosis, la fibrosis grave puede producir daños en los tejidos que producen cicatrices en los órganos. La fibrosis tisular no se produce únicamente en los pulmones y el hígado, sino en todos los órganos y sistemas del cuerpo humano. Una serie de factores (tales como inflamación, respuesta inmunitaria, envenenamiento, isquemia, cambios hemodinámicos y similares) provocan daños en las células parenquimales. Esto ocasiona inflamación, deformación y necrosis en las células parenquimales y activa a los macrófagos correspondientes para que liberen citocinas y factores de crecimiento, que a su vez activan a la matriz extracelular (ME) en reposo para que produzca células y después estas células se transforman en miofibroblastos. Los miofibroblastos proliferan y secretan citoquinas que actúan sobre los macrófagos por vía paracrina. Los miofibroblastos pueden sintetizar gran cantidad de colágeno de la ME. Simultáneamente, se reduce la degradación de la ME, lo que provoca fibrosis orgánica y tisular. Por lo tanto, la aparición y el desarrollo de fibrosis orgánica y tisular es el resultado de las interacciones entre múltiples factores, tales como células, citocinas y la ME. Las células producidas por la ME son importantes para la formación de fibrosis orgánica o tisular. Por lo tanto, una de las dianas farmacológicas para el tratamiento de la fibrosis orgánica y tisular es las células producidas por la ME. La diana terapéutica se puede conseguir mediante la inhibición de la proliferación celular, activación e inducción de la apoptosis de las células.

Como cada órgano o tejido tiene diferentes funciones, morfologías, y diferentes componentes celulares principales, las fibrosis de los diferentes órganos o tejidos tienen cosas en común, pero también diferencias individuales en la patogénesis. Las células pueden producirse en la ME, mientras que las células de Ito se producen en el hígado, las células glomerulares mesangiales se producen en los glomérulos, los fibroblastos intersticiales se producen en el intersticio renal, los fibroblastos pulmonares se producen en el pulmón, los fibroblastos cardíacos se producen en el corazón y las células mesoteliales peritoneales se producen en el peritoneo. Por lo tanto, existen ciertas diferencias en la patogénesis y las dianas terapéuticas entre las diferentes fibrosis orgánicas o tisulares. Los compuestos antifibróticos ya se conocen del documento WO2009149118 de la técnica anterior, caracterizados por un resto 2(1H)-pirimidona.

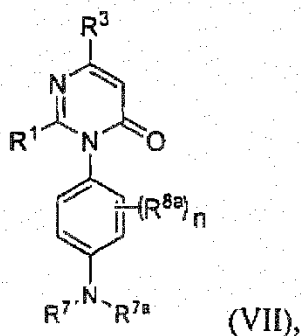
En la patente EP1138329A se divulgó un fármaco antifibrótico denominado pirfenidona (PFD, 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona). Los experimentos han mostrado que la PFD podría prevenir la recopilación de EM, o incluso invertirla, en experimentos realizados en animales de fibrosis renal, fibrosis pulmonar, y en ensayos clínicos con pacientes que tienen fibrosis pulmonar específica.

50 Sumario de la invención

En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos o composiciones farmacéuticas que pueden ser más eficaces para prevenir o tratar la fibrosis tisular en seres humanos o animales.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (VII) que se muestra a continuación:

55



o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un metabolito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que R¹ es H, F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, o cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, en la que cada G es O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- o -NHC(=O)NH-; cada p y m es independientemente 0, 1, 2 o 3; o en la que cada aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m,
 10 heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, y cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m está opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, ciano, etinilo, metoxi, etoxi, o propinilo;

15 R³ es H, F, Cl, I, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, o cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m, en la que cada G es O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- o -NHC(=O)NH-; cada p y m es independientemente 0, 1, 2 o 3;

20 cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo -C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₃-alquilo, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀;

25 cada R⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalifático C₁₋₆, hidroxialifático C₁₋₆, aminoalifático C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₆, heteroaril C₁₋₉-alifático C₁₋₆, heterocicliil C₂₋₁₀-alifático C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀;

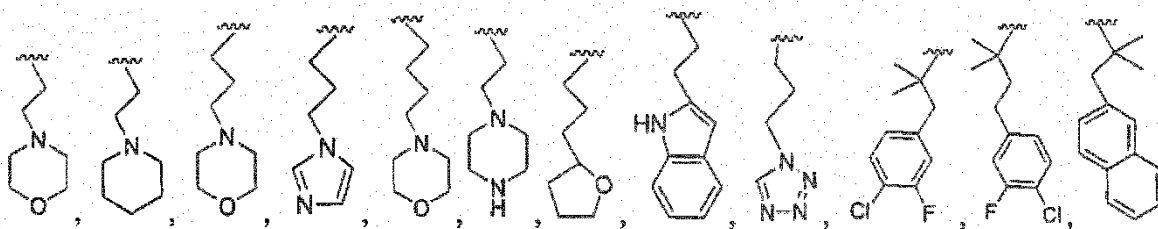
30 cada R^{7a} es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalifático C₁₋₆, hidroxialifático C₁₋₆, aminoalifático C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₆, heteroaril C₁₋₉-alifático C₁₋₆, heterocicliil C₂₋₁₀-alifático C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀; o

35 R⁷ y R^{7a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido;

40 cada R^{8a} es independientemente H, hidroxilo, amino, F, Cl, Br, I, -N(CH₃)₂, ciano, nitro, mercapto, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo C₁₋₉; y

n es 0, 1, 2 o 3.

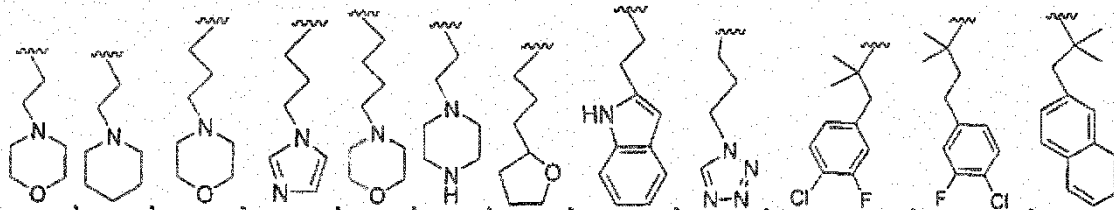
En algunas realizaciones, cada R⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆,



45 o



y cada R^{7a} es independientemente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆,



5

o



10

En un aspecto, lo que se proporciona en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, óxido de nitrógeno, hidrato, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente un transportador excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

15

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto divulgado en el presente documento para su uso en la prevención, o el tratamiento, de la fibrosis en tejidos u órganos, o para disminuir la gravedad de una enfermedad fibrótica de un tejido u órgano en un paciente.

20

En un aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica divulgada en el presente documento para su uso en la prevención, o el tratamiento, de la fibrosis en tejidos u órganos, o para disminuir la gravedad de una enfermedad fibrótica de un tejido u órgano en un paciente.

25

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o composición farmacéutica divulgados en el presente documento para su uso en la prevención, o el tratamiento, de la fibrosis en tejidos u órganos, o para disminuir la gravedad de una enfermedad fibrótica de un tejido u órgano en un paciente, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del (a) compuesto o composición farmacéutica divulgados en el presente documento al paciente.

30

En algunas realizaciones, el trastorno de fibrosis de órgano o tejido es fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular. En otras realizaciones, las adherencias postquirúrgicas es curación de cicatrices.

35

En otro aspecto, lo proporcionado en el presente documento incluye métodos para preparar, métodos para separar y métodos para purificar compuestos de Fórmula (VII).

40

Lo anterior únicamente resume algunos aspectos divulgados en el presente documento y no pretende tener un carácter limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

Descripción detallada de la invención**DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA GENERAL**

5 A continuación se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que las acompañan. Se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalencias que pueden incluirse dentro del alcance divulgado en el presente documento como se define por las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían utilizarse en la práctica divulgada en el presente documento. Lo descrito en el presente documento no se limita en modo alguno a los métodos y materiales. En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes y materiales similares incorporados difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitación los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, la presente solicitud será la determinante.

15 Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones deberán aplicarse a menos que se indique otra cosa. Para los fines divulgados en el presente documento, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS y el *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^a Ed. 1994. Adicionalmente, los principios generales de la química se describen en Sorrell et al, "*Organic Chemistry*", University Science Books, Sausalito: 1999 y Smith *et al.*, "*March's Advanced Organic Chemistry*", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York: 2007.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados anteriormente o como se ejemplifica por las clases, subclases y especies concretas descritas en el presente documento. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma indistinta con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando puede sustituirse más de una posición en una estructura dada con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. En el que los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, hidroxilo, amino, halo, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, tiol, nitro, ariloxi, heteroariloxi, oxo (O=), carboxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxi alcoxi, y similares.

La expresión "alifático" o "grupo alifático" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. Salvo que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo, lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, hexilo, isobutilo, *sec*-butilo, etenilo y similares.

El término "haloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido por uno o más del mismo o diferentes átomos de halógeno, en el que el grupo alifático es como se define en el presente documento, átomos de halógeno se refieren a F, Cl, Br o I. Algunos ejemplos no limitantes incluyen trifluorometilo, trifluoroetilo, clorometilo, 2-cloroetileno, y similares.

El término "hidroxialifático" se refiere a un grupo alifático sustituido por uno o más grupos hidroxilo, en el que el grupo alifático es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, hidroximetilo, y similares.

El término "aminoalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido por uno o más grupos amino, en el que el grupo alifático es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen aminometilo, 2-aminoetilo, 2-aminoisopropilo, y similares.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 1-20 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono o 1-3 átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes que se describen a continuación. Los ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *t*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-

CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares. El término "alquilo" y el prefijo "alc(qu)-" incluyen cadenas de carbono saturadas tanto de cadena lineal como ramificada. El término "alquilenlo", como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno y se ejemplifica con metileno, etileno, isopropileno y similares.

El término "alquilenlo" se refiere a un sistema alquilo que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en la que el radical alquilo es como se define en el presente documento.

El término "alquilenlo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp², en el que el radical alquilenlo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Algunos ejemplos no limitantes incluyen etenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), y similares.

El término "alquilenlo" se refiere a un sistema alquilenlo que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en la que el radical alquilenlo es como se define en el presente documento.

El término "alquilenlo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp, en el que el radical alquilenlo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen etinilo (-C≡CH), 2-propinilo (-CH₂C≡CH), y similares.

El término "alquilenlo" se refiere a un sistema alquilenlo que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en la que el radical alquilenlo es como se define en el presente documento.

La expresión "alquilo sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo y similares.

La expresión "alquilo sustituido con carboxilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos carboxilo, en el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen carboximetilo, carboxietilo, y similares.

El término "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", o "cicloalquilo" se refiere a un anillo monovalente o multivalente aromático, no aromático, saturado o parcialmente insaturado, y que no contiene heteroátomos, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono en forma de un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono en forma de un anillo bicíclico o un anillo tricíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo se pueden organizar como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Algunos ejemplos no limitantes de grupos cicloalifáticos incluyen cicloalquilo, cicloalquilenlo y cicloalquilenlo. Los ejemplos adicionales de grupos cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, adamantilo y similares. Y "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo" o "cicloalquilo" pueden estar sustituidos o no sustituidos, en los que los sustituyentes pueden ser, aunque sin limitación, hidroxilo, amino, halo, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alquilenlo, alquilenlo, heterociclilo, tiol, nitro, ariloxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxialcoxi y similares.

El término "carbociclileno" se refiere a un sistema carbociclilo que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en la que el radical carbociclilo es como se define en el presente documento.

El término "carbociclilo (hidroxialcoxi)" se refiere a un grupo hidroxialcoxi sustituido con uno o más grupos carbociclilo, en el que el grupo carbociclilo y el grupo hidroxialcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropil hidroximetilo, ciclopropil hidroxietilo, ciclopropil hidroxipropilo, ciclohexil hidroxipropilo, ciclohexil hidroximetilo, y similares.

El término "cicloalquilo" o "carbociclilo" se refiere a un radical cicloalquilo o un radical carbociclilo opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, el cual está conectado al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropiloxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropiloxi

sustituido con hidroxilo y similares.

El término "cicloalquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen

5 ciclopropilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, ciclopropilamino sustituido con hidroxilo, dicitlohexilamino, dicitlopropilamino, y similares.

El término "carbociclioxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos carbociclioxilo, en el que el grupo alcoxi y el grupo carbociclioxilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no

10 limitantes incluyen ciclopropiloximetoxi, ciclopropiloxietoxi, ciclopentiloxietoxi, ciclohexiloxietoxi, ciclohexenil-3-oxietoxi, y similares.

El término "cicloalquiloalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos cicloalquilo, en el que el grupo alifático y el grupo cicloalquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no

15 limitantes incluyen ciclopropiloximetilo, ciclopropiloxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloxietilo, halociclopropiloxietilo, y similares.

El término "cicloalquilaminoalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos cicloalquilamino, en el que el grupo alifático y el grupo cicloalquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos

20 ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilaminometilo, ciclopropilaminoetilo, ciclopentilaminometilo, ciclopentilaminoetilo, ciclohexilaminoetilo, halociclopropilaminoetilo, y similares.

El término "cicloalquilalifático" o "carbocicliolifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos cicloalquilo o grupos carbocicliolo, en el que el grupo carbocicliolo, grupo cicloalquilo y grupo alifático son como se

25 definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilmetilo, ciclohexiletilo y similares.

El término "cicloalquilalcoxi" ("carbocicliolalcoxi") se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos cicloalquilo o grupos carbocicliolo, en el que el grupo carbocicliolo, grupo cicloalquilo y grupo alcoxi son como se

30 definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclopentiletexi, ciclohexiletexi, ciclohexilmetoxi, ciclopropilpropoxi y similares.

El término "cicloalquilalquilamino" ("carbocicliolalquilamino") se refiere a un grupo alquilamino sustituido con uno o más grupos cicloalquilo o grupos carbocicliolo, en el que el grupo carbocicliolo, el grupo cicloalquilo y el grupo

35 alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilmetilamino, ciclopropiletilamino, ciclopentiletilamino, ciclohexiletilamino, ciclohexilmetilamino, ciclopropilpropilamino, y similares.

El término "heterociclo", "heterocicliolo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" como se usan de forma indistinta en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más

40 miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero no aromático que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Uno o más de los átomos del anillo están sustituidos opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo",

45 "heterocicliolo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" es un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P o S, en el que el S o el P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂, a condición de que cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, solo hay un heteroátomo) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros

50 en el anillo (por ejemplo, de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P o S, en el que el S o el P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂).

El heterocicliolo puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. "Heterocicliolo" incluye también radicales donde los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo

55 heterocíclico. Algunos ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piperidina, morfina, tiomorfolino, tioxanilo, piperazino, homopiperazino, azetidino, oxetanilo, tietanilo, piperidino, homopiperidinilo, epoxipropilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, pirrolin-1-ilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiano, ditiolanilo, dihidrotienilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-

60 tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,6-tiadiazano-1,1-dioxo-2-ilo, 4-hidroxil-1,4-azafosfina-4-oxid-1-ilo, 2-hidroxil-1-(piperazin-1-il)etanon-4-ilo, 2-hidroxil-1-(5,6-dihidro-1,2,4-triazin-1(4H)-il)etanon-4-ilo, 5,6-dihidro-4H-1,2,4-oxadiazin-4-ilo, 2-hidroxil-1-(5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)etanon-4-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,3-c]piridin-5-ilo, 3H-indolil-2-oxo-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 2-oxo-5-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ilo, quinolinilo y N-piridil urea. Algunos ejemplos no limitantes de un anillo heterocíclico incluyen 1,1-dioxo-tiomorfolinilo y un grupo

65 heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidindionilo. El

grupo heterocíclico del presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en los que los sustituyentes pueden ser, aunque sin limitación, oxo (=O), hidroxilo, amino, halo, ciano, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, heterocíclico, tiol, nitro, arilo, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxialcoxi y similares.

El término "heterocíclico" se refiere a un sistema de heterocíclico que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en la que el radical heterocíclico es como se define en el presente documento.

El término "heterocíclicoalquilo" se refiere a un radical alquilo heterocíclico sustituido con alquilo. El término "heterocíclicoalcoxi" se refiere a un radical alcoxi heterocíclico sustituido con heterocíclico en el que el átomo de oxígeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula. El término "heterocíclicoalquilamino" se refiere a un radical alquilamino sustituido con heterocíclico en el que el átomo de nitrógeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterocíclico, alquilo, alcoxi y alquilamino incluyen pirrol-2-ilmetilo, morfolin-4-iletilo, morfolin-4-iletoxi, piperazin-4-iletoxi, piperidin-4-iletilamino y similares.

El término "heterocíclicoalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con heterocíclico, en el que el radical heterocíclico y el grupo alifático son como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirrol-2-ilmetilo, piperidin-2-iletilo, piperazin-2-iletilo, piperidin-2-ilmetilo y similares.

El término "heterocíclicoloxi" se refiere a un radical heterocíclico opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, y el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirrol-2-iloxi, pirrol-3-iloxi, piperidin-2-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperazin-2-iloxi, piperidin-4-iloxi, y similares.

El término "heterocíclicilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos heterocíclico, en el que el grupo heterocíclico es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirrol-2-ilamino, pirrol-3-ilamino, piperidin-2-ilamino, piperidin-3-ilamino, piperidin-4-ilamino, piperazin-2-ilamino, dipirrol-2-ilamino, y similares.

El término "heterocícliciloxialcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o más grupos heterocícliciloxi, en el que el radical alcoxi y el grupo heterocícliciloxi son como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirrol-2-iloximetoxi, pirrol-3-iloxietoxi, piperidin-2-iloxietoxi, piperidin-3-iloxietoxi, piperazin-2-iloxietoxi, piperidin-4-iloxietoxi, y similares.

El término "heterocíclicilalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos heterocícliciloxi, en el que el grupo alifático y el grupo heterocícliciloxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirrol-2-iloximetilo, piperazin-3-iloxietilo, piperazin-2-iloxietilo, morfolin-2-iloximetilo, piperidin-2-iloxietilo, y similares.

El término "heterocíclicilaminoalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos heterocíclicilamino, en el que el grupo alifático y el grupo heterocíclicilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirrol-2-ilaminometilo, piperazin-3-ilaminoetilo, piperazin-2-ilaminoetilo, piperidin-2-ilaminoetilo, morfolin-2-ilaminometilo, y similares.

El término "heterocíclicil(hidroxialcoxi)" se refiere a un grupo hidroxialcoxi sustituido con uno o más grupos heterocíclico, en el que el grupo heterocíclico y el grupo hidroxialcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirrol-2-ilhidroximetoxi y morfolin-4-ilhidroximetoxi.

El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "insaturado" se refiere a un resto que tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a la cadena de carbono principal mediante un átomo de oxígeno ("alcoxi"). Algunos ejemplos no limitantes incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Y el alcoxi definido anteriormente puede estar sustituido o sin sustituir, en los que los sustituyentes pueden ser, aunque sin limitación, hidroxilo, amino, halo, ciano, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, tiol, nitro, y similares.

La expresión "alquilo sustituido con hidroxilo" o "hidroxialcoxi" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en el que el grupo alcoxi es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes

incluyen hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxiopropoxi, 2-hidroxiisopropoxi, y similares.

El término "aminoalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos amino, en el que el grupo alcoxi es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen aminometoxi, 2-aminoetoxi, 2-aminopropoxi, 2-aminoisopropoxi, y similares.

La expresión "aminoalcoxi sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo aminoalcoxi sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en el que el grupo aminoalcoxi es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hidroxiaminometoxi, 2-hidroxi-2-aminoetoxi, y similares.

El término "azidoalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos azida, en el que el grupo alcoxi es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 2-azidoetoxi, 3-azidopropoxi, 2-azidopropoxi, y similares.

El término "alcoxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos alcoxi, en el que el grupo alcoxi es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, y similares.

El término "alcoxilalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos alcoxi, en el que el grupo alifático y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metoximetilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropenilo, y similares.

El término "alquilaminoalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos alquilamino, en el que el grupo alifático y el grupo alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen dimetilaminoetilo, metilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, y similares.

El término "alquiltioalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos alquiltio, en el que el grupo alifático y el grupo alquiltio son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metiltioetilo, metiltiopropilo, etiltioetilo, metiltiopropenilo, y similares.

El término "haloalquilo", "haloalquenilo" o "haloalcoxi" se refiere a un grupo alquilo, grupo alquenilo o grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos ejemplos no limitantes incluyen trifluorometilo, 2-cloroetenilo, trifluorometoxi y similares.

El término "haloalcoxi sustituido con amino" se refiere a un grupo haloalcoxi sustituido con uno o más grupos amino, en el que el haloalcoxi es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 3-amino-2-cloropropoxi, y similares.

El término "alquilaminoalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos alquilamino, en el que el grupo alcoxi y el grupo alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 3-metilamino-2-propoxi, y similares.

El término "alquilaminohaloalcoxi" se refiere a un grupo haloalcoxi sustituido con uno o más grupos alquilamino, en el que el grupo haloalcoxi y el grupo alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 3-metilamino-2-cloropropoxi, y similares.

El término "haloalcoxi sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo haloalcoxi sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en el que el haloalcoxi es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 3-hidroxi-2-fluoropropoxi, hidroximetil trifluorometoxi, y similares.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo",

"arilalcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término "arilo" puede usarse indistintamente con la expresión "anillo de arilo". Algunos ejemplos no limitantes de anillos de arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Y el arilo definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en los que los sustituyentes pueden ser, aunque sin limitación, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquínilo, heterocíclico, tiol, nitro, ariloxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxialcoxi y similares.

El término "fluorofenilo" o "fenilo sustituido con flúor" se refiere a un grupo fenilo sustituido con uno o más átomos de flúor.

El término "arileno" se refiere a un sistema de arilo que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la

molécula, en el que el radical arilo es como se define en el presente documento.

El término "arilalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos arilo, en el que el grupo alifático y el grupo arilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen feniletilo, fenilmetilo, (p-tolil)etilo, estirilo, y similares.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento, unidos a un átomo de oxígeno, en el que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. en el que el radical arilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen feniloxi, metilfeniloxi, etilfeniloxi y similares.

El término "arilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos arilo, en el que el grupo arilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen fenilamino, (p-fluorofenil)amino, difenilamino, ditolilamino, (di-p-tolil)amino, y similares.

El término "ariloxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos ariloxi, en el que el grupo alcoxi y el grupo ariloxi son como se definen en el presente documento. Dichos ejemplos incluyen feniloximetoxi, feniloxietoxi, feniloxipropoxi, y similares.

El término "heteroariloxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos heteroariloxi, en el que el grupo alcoxi y el grupo heteroariloxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen piridiloximetoxi, pirimidiniloxietoxi, tiazoloxipropoxi, y similares.

El término "ariloxialifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos ariloxi, en el que el grupo ariloxi y el grupo alifático son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen feniloximetilo, feniloxietilo, feniloxipropilo, y similares.

El término "heteroariloxialifático" se refiere a un grupo alifático que puede estar sustituido con uno o más grupos heteroariloxi, en el que el grupo heteroariloxi y el grupo alifático son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen furaniloximetilo, pirimidiniloxietilo, y similares.

El término "arilaminoalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos arilamino, en el que el grupo arilamino y el grupo alifático son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen fenilaminometilo, fenilaminoetilo, tolilaminoetilo, fenilaminopropilo, fenilaminoalilo, y similares.

El término "aril(hidroxi)alcoxi" se refiere a un grupo hidroxi)alcoxi sustituido con uno o más grupos arilo, en el que el grupo arilo y el grupo hidroxi)alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen fenilhidroximetilo, fenilhidroxietilo, (p-tolil)hidroxietilo, y similares.

El término "arilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos arilo, en el que el grupo arilo y el grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen fenilmetoxi, feniletotoxi, (p-tolil)metoxi, fenilpropoxi, y similares. El arilo definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en los que los sustituyentes pueden ser, aunque sin limitación, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, tiol, nitro, ariloxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, hidroxi)alquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxialcoxi y similares.

El término "arilalquilamino" se refiere a un grupo alquilamino sustituido con uno o más grupos arilo, en el que el grupo arilo y el grupo alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen fenilmetilamino, feniletilamino, fenilpropilamino, (p-tolil) metilamino, y similares.

El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto mayor, como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término "heteroarilo" puede usarse de forma indistinta con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático". Y el heteroarilo definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en los que los sustituyentes pueden ser, aunque sin limitación, hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, tiol, nitro, ariloxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O), alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, hidroxi)alquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxialcoxi y similares.

Algunos ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo adecuados incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-metilisoxazol-5-ilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo,

tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, pirazinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, imidazo[1,5-a]piridilo y los siguientes biciclos incluyen: benzoimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), o isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

El término "heteroarileno" se refiere un sistema de heteroarilo que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en el que el radical heteroarilo es como se define en el presente documento.

El término "heteroariloxi" se refiere a radicales rilo opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento, unidos a un átomo de oxígeno, en el que el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirid-2-iloxi, tiazol-2-iloxi, imidazol-2-iloxi, pirimidin-2-iloxi y similares.

El término "heteroariloxialifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos heteroariloxi, en el que el grupo alifático y el grupo heteroariloxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirid-2-iloxietilo, tiazol-2-iloximetilo, imidazol-2-iloxietilo, pirimidin-2-iloxipropilo, y similares. El término "sulfonilo", tanto usado en solitario como vinculado a otros términos tales como alquilsulfonilo, se refiere a respectivamente radicales divalentes $-SO_2-$. El término "alquilsulfonilo", se refiere a un radical sulfonilo sustituido con un radical alquilo, formando un alquilsulfonilo ($-SO_2CH_3$).

El término "sulfamilo", "aminosulfonilo" o "sulfonamidilo" se refiere a un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida ($-SO_2NH_2$).

El término "carboxi" o "carboxilo", independientemente de que se use solo o con otros términos, tales como "carboxialquilo", se refiere a $-CO_2H$. El término "carbonilo", independientemente de que se use solo o con otros términos, tal como "aminocarbonilo" o "carboniloxi", se refiere a $-(C=O)-$.

El término "carboxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos carboxi, en el que el grupo alcoxi y el grupo carboxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen carboximetoxi, carboxietoxi y similares.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido unido a un radical carbonilo, y el radical carbonilo está conectado al resto de la molécula, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, y similares.

El término "hidroxialquilcarbonilo" se refiere a un alquilo sustituido con hidroxilo conectado a un radical carbonilo, y el radical carbonilo está conectado al resto de la molécula, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hidroximetilcarbonilo, 1,2-dihidroxietilcarbonilo, y similares.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con arilo. En algunas realizaciones, los radicales aralquilo son radicales de "aralquilo inferior" que tienen radicales arilo unidos a radicales alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. En otras realizaciones, los radicales aralquilo son "fenilalquilenilo" unido a partes de alquilo que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen bencilo, difenilmetilo y feniletilo. El arilo en dicho aralquilo puede sustituirse adicionalmente con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo divalente de azufre. En otras realizaciones, los radicales alquiltio son radicales alquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de "alquiltio" incluyen metiltio (CH_3S-).

El término "haloalquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo divalente de azufre. En otras realizaciones, los radicales haloalquiltio son radicales haloalquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de "haloalquiltio" incluyen trifluorometiltio.

El término "alquilamino" se refiere a "*N*-alquilamino" y "*N,N*-dialquilamino" donde los grupos amino están independientemente sustituidos con un radical alquilo o con dos radicales alquilo, respectivamente. En otras realizaciones, los radicales alquilamino son radicales de "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones adicionales, los radicales alquilamino son radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilamino adecuados incluyen monoalquilamino o dialquilamino tales como *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, y similares.

El término "alquilaminohaloalcoxi" se refiere a un grupo haloalcoxi sustituido con uno o más grupos alquilamino, en el que el grupo haloalcoxi y el grupo alquilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metilaminodifluorometoxi, etilaminotrifluorometoxi, y similares.

5 El término "heteroarilamino" se refiere a grupos amino sustituidos con uno o dos radicales heteroarilo, en el que el radical heteroarilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilamino incluyen N-tienilamino, y similares. En otras realizaciones, los radicales "heteroarilamino" incluyen sustituciones en la parte del anillo heteroarilo del radical.

10 El término "heteroarilalifático" se refiere a grupos alifáticos sustituidos con uno o más radicales heteroarilo, en donde el radical heteroarilo y el grupo alifático son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilalifático incluyen tiofen-2-ilpropenilo, piridin-4-iletilo, imidazol-2-metilo, furan-2-etilo, indol-3-metilo y similares.

15 El término "heteroarilalquilo" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más radicales heteroarilo, en el que el radical heteroarilo y el grupo alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen imidazol-2-metilo, furan-2-etilo, indol-3-metilo y similares.

20 El término "heteroarilalquiloamino" se refiere a radicales heteroarilalquilo que contiene nitrógeno unido mediante un átomo de oxígeno a otros radicales, en el que los radicales heteroarilalquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilalquiloamino incluyen piridin-2-metilamino, tiazol-2-etilamino, imidazol-2-etilamino, pirimidin-2-propilamino, pirimidin-2-metilamino, y similares.

25 El término "aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono, sustituido con uno o más radicales amino. En algunas realizaciones, los radicales aminoalquilo son radicales "aminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo o aminohexilo.

30 El término "alquilaminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. En algunas realizaciones, los radicales alquilaminoalquilo son radicales "alquilaminoalquilo inferior" radicales que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. En otras realizaciones, los radicales alquilaminoalquilo son radicales alquilaminoalquilo inferior que tienen radicales alquilo de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilaminoalquilo adecuados incluyen sustituciones de monoalquilo o dialquilo, tales como
35 *N*-metilaminometilo, *N,N*-dimetil-aminoetilo, *N,N*-dietilaminometilo, y similares.

El término "alquilaminoalcoxi" se refiere a radicales alcoxi sustituidos con radicales alquilamino. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilaminoalcoxi adecuados incluyen sustituciones de monoalquilo o dialquilo, tales como
40 *N*-metilaminoetoxi, *N,N*-dimetilaminoetoxi, *N,N*-dietilaminoetoxi, y similares.

El término "alquilaminoalcoxialcoxi" se refiere a radicales alcoxi sustituidos con radicales alquilaminoalcoxi. Algunos ejemplos no limitantes de radicales alquilaminoalcoxialcoxi adecuados incluyen sustituciones de monoalquilo o dialquilo, tales como
45 *N*-metilaminometoxietoxi, *N*-metilaminoetoxietoxi, *N,N*-dimetilaminometoxietoxi, *N,N*-dietilaminometoxietoxi, y similares.

El término "carboxialquilo" se refiere a un radical alquilo lineal o ramificado que tiene aproximadamente de uno a diez átomos de carbono, sustituido con uno o más radicales carboxi. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo y similares.

50 El término "heteroarilalcoxi" se refiere a radicales heteroarilalquilo que contienen oxi unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales, en el que el radical heteroarilalquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen piridin-2-ilmetoxi, tiazol-2-iletexi, imidazol-2-iletexi, pirimidin-2-ilpropoxi, pirimidin-2-ilmetoxi y similares.

55 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en los radicales puede sustituirse adicionalmente con halo, alquilo, alcoxi o hidroxilo.

60 El término "bicíclico condensado", "cíclico condensado", "bicicliilo condensado" o "cicliilo condensado" se refiere a un sistema de anillo saturado o insaturado que forma un puente, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Un sistema de este tipo puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). Cada anillo cíclico en el bicicliilo condensado puede ser tanto carbocíclico como heteroalíciclico. Algunos ejemplos no limitantes de sistema de anillo bicíclico condensado incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furano, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-
65 1H-indeno, 7-azabicyclo[2.3.0]heptano, bicyclo[3.3.0]octano condensado, bicyclo[3.1.0]hexano condensado,

1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftaleno y similares. Y el bicicliilo condensado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, heterocicliilo, tiol, nitro, ariloxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(O)- sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxi alcoxi, y similares.

El término "bicicliileno condensado" se refiere a un sistema de bicicliilo condensado que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en el que el radical bicicliilo condensado es como se define en el presente documento.

El término "heterobicicliilo condensado" se refiere a un sistema de anillo puenteado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Un sistema de este tipo puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). en el que al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que contiene de uno a seis átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O, P, S, en el que el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂. Algunos ejemplos no limitantes de sistema de anillo heterobicíclico condensado incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furano, 7-azabicyclo[2.3.0]heptano y similares. Y el heterobicicliilo condensado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, heterocicliilo, tiol, nitro, ariloxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxialcoxi y similares.

El término "heterobicicliileno condensado" se refiere a un sistema de heterobicicliilo condensado que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en el que el radical de heterobicicliilo condensado es como se define en el presente documento.

El término "bicicliilalifático condensado" se refiere a grupos alifáticos sustituidos con uno o más grupos bicicliilo condensados, en el que el grupo alifático y el grupo bicicliilo condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftiletilo, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftilmetilo, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftilpropilo, bicyclo[3.3.0]octilmetilo condensado, bicyclo[3.1.0]hexiletilo condensado y similares.

El término "heterobicicliilalifático condensado" se refiere a grupos alifáticos sustituidos con uno o más grupos heterobicicliilo condensados, en el que el grupo alifático y el grupo heterobicicliilo condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-iletilo, hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-ilmetilo, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-ilmetilo, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-iletilo, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilmetilo, y similares.

El término "biciclioxi condensado" se refiere a radicales bicicliilo condensados opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento, radicales bicicliilo condensados que contienen oxígeno unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales, en el que el radical bicicliilo condensado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftiloxi, bicyclo[3.3.0]oct-2-iloxi condensado, bicyclo[3.1.0]hex-2-iloxi condensado, y similares.

El término "heterobiciclioxi condensados" se refiere a radicales heterobicicliilo condensados opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento, radicales heterobicicliilo condensados que contienen oxígeno unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-iloxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-iloxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iloxi, y similares.

El término "bicicliilamino condensado" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos bicicliilo condensados, en el que el grupo bicicliilo fusionado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftilamino, di(1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftil)amino, bicyclo[3.3.0]octilamino condensado, bicyclo[3.1.0]hexilamino condensado, y similares.

El término "heterobicicliilamino condensado" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos heterobicicliilo condensados, en el que el grupo heterobicicliilo condensado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-ilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-ilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilamino, y similares.

El término "bicicliilalquilamino condensado" se refiere a grupos alquilamino sustituidos con uno o más grupos bicicliilo condensados, en el que el grupo bicicliilo fusionado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftilmetilamino, di(1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftil) metilamino, bicyclo[3.3.0]octilmetilamino condensados, bicyclo[3.1.0]hexilraetilamino condensado, y similares.

El término "heterobicyclilalquilamino condensado" se refiere a grupos alquilamino sustituidos con uno o más grupos heterobicyclilo condensados, en el que el grupo heterobicyclilo condensado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hexahidrofuro[3,2-b]furan-2-ilmetilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-ilmetilamino, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilmetilamino, y similares.

El término "bicyclilalcoxi condensado" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos bicyclilo condensados, en el que el grupo bicyclilo fusionado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftilmetoxi, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftiletoxi, bicyclo[3.3.0]octiletoxi condensado, bicyclo[3.1.0]hexilpropoxi condensado, y similares.

El término "heterobicyclilalcoxi condensado" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos heterobicyclilo condensados, en el que el grupo heterobicyclilo condensado es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-ilpropoxi, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-iletexi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilpropoxi, hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-iletexi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilpropoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iletexi, y similares.

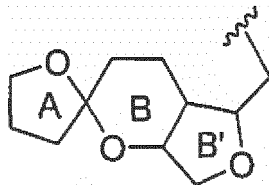
El término "bicycloxialcoxi condensado" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos bicycloxi condensados, en el que el grupo alcoxi y el grupo bicycloxi condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftiloximetoxi, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftiloximetoxi, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftiloxietoxi, bicyclo[3.3.0]oct-2-iloxietoxi condensado, bicyclo[3.1.0]hex-2-iloxipropoxi condensado, y similares.

El término "heterobicycloxialcoxi condensado" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos heterobicycloxi condensados, en el que el grupo alcoxi y el grupo heterobicyclilo condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-iloxipropoxi, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-iloxietoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iloxipropoxi, hexahidro-furo [3,2-b] furan-2-iloxietoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-2-iloxipropoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-iloxietoxi, y similares.

El término "bicyclilaminoalcoxi condensado" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos bicyclilamino condensados, en el que el grupo alcoxi y el grupo bicyclilamino condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftilaminoetoxi, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftilaminopropoxi, di(1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftil)aminopropoxi, bicyclo[3.3.0]oct-2-ilaminoetoxi condensado, bicyclo[3.1.0]hex-2-ilaminopropoxi condensado, y similares.

El término "heterobicyclilaminoalcoxi condensado" se refiere en grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos heterobicyclilamino condensados, en el que el grupo alcoxi y el grupo heterobicyclilamino condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilaminoetoxi, 7-azabicyclo[2.3.0]hept-4-ilaminopropoxi, hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-ilaminoetoxi, hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-ilaminopropoxi, hexahidro-furo[3,2-b]furan-2-ilaminometoxi, y similares.

El término "espirocicliil", "espirocíclico", "espirobicyclilo" o "espiro bicyclico" se refieren a un sistema de anillo originado a partir de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, como se representa más adelante, un sistema de anillo con puente saturado (el anillo B y B') se denomina como "bicyclico condensado", mientras que el anillo A y el anillo B comparten un átomo entre los dos sistemas de anillo saturado, que se denomina como un "espirocicliilo" o "espiro bicyclilo". Cada anillo cíclico en el espirocicliilo o espirobicyclilo puede ser tanto carbocíclico como heteroalíclico. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-ilo, 7-oxo-2-azaespiro[4,5]dec-2-ilo, 4-azaespiro[2.4]hept-5-ilo, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-ilo, 5-azaespiro [2.4]hept5-ilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[4.4]nonilo, 7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-ilo, y similares. El espirocicliilo o espirobicyclilo puede estar opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser, pero sin limitación, oxo (=O), hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterocicliilo, tiol, nitro, ariloxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(O)- sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxi alcoxi, y similares.



El término "espirobicyclileno" se refiere a un sistema espirobicyclilo que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en el que el radical espirobicyclilo es como se define en el presente documento.

El término "espiroheterobicyclilo" se refiere a un anillo que se origina a partir de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, como se ha representado gráficamente, un sistema de anillo con puente saturado (anillo B y B')

se denomina como "bicíclico condensado", donde el anillo A y el anillo B comparten un átomo entre los dos sistemas de anillo saturado, que se denomina como un "espirociclilo" o "espiro biciclilo". en el que al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que contiene de uno a seis átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O, P, S, en el que el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂. Algunos ejemplos no limitantes del sistema de anillo espiroheterobiccíclico incluyen 4-azaespiro[2.4]hept-5-ilo, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-ilo, 5-azaespiro[2,4]hept-5-ilo, 7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-ilo, y similares. Y el espiroheterobiccíclico definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, oxo (=O), hidroxilo, amino, halógeno, ciano, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, tiol, nitro, arilo, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo sustituido-S(=O)₂-, carboxialcoxi y similares.

El término "espiroheterobiccícleno" se refiere a un sistema de espiroheterobiccíclico que tiene dos puntos de conexión conectados al resto de la molécula, en el que el radical espiroheterobiccíclico es como se define en el presente documento.

El término "espirobiccíclalifático" se refiere a grupos alifáticos sustituidos con uno o más grupos espirobiccíclico, en el que el grupo alifático y el grupo espirobiccíclico son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen espiro[2.4]heptilmetilo, espiro[2,4]heptiletilo, espiro[2.4]heptilpropilo, espiro[4.4]nonilmetilo, espiro[4.4]noniletilo, 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-metilo, 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-etilo, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-il-etilo, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-propilo, 7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il-propilo, y similares.

El término "espiroheterobiccíclalifático" se refiere a grupos alifáticos sustituidos con uno o más grupos espiroheterobiccíclico, en el que el grupo alifático y el grupo heterobiccíclico condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-metilo, 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-etilo, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-il-etilo, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-propilo, 7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il-propilo, y similares.

El término "espirobiccícloxi" se refiere a radicales espirobiccíclico opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento, radicales espirobiccíclico que contienen oxígeno unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales, en el que el radical espirobiccíclico es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen espiro[2.4]heptil-2-oxi, espiro [2.4]heptil-3-oxi, espiro[2.4]heptil-4-oxi, espiro [4.4]nonil-2-oxi, espiro[4.4]nonil-4-oxi, 4-azabiccíclo[2,4]hept-5-il-oxietoxi, y similares.

El término "espiroheterobiccícloxi" se refiere a radicales heterobiccíclico opcionalmente sustituidos, como se define en el presente documento, radicales espiroheterobiccíclico que contienen oxígeno unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 4-azaespiro [2,4]hept-5-il-oxi, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-il-oxi, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-oxi, y similares.

El término "espirobiccíclilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos espirobiccíclico, en el que el grupo espirobiccíclico es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen espiro[2.4]heptil-2-amino, espiro[2.4] heptil-3-amino, espiro[2.4]heptil-4-amino, espiro[4,4]nonil-2-amino, espiro[4,4]nonil-4-amino, 4-azaespiro[2.4]hept-5-amino, y similares.

El término "espiroheterobiccíclilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos grupos espiroheterobiccíclico, en el que el grupo espiroheterobiccíclico es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-amino, 4-oxaspiro[2.4]hept-2-il-amino, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-il-amino, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-amino, y similares.

El término "espirobiccíclilalcoxi" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos espirobiccíclico, en el que el grupo espirobiccíclico es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen espiro[2.4]heptil-2-metoxi, espiro [2.4]heptil-3-etoxi, espiro[2.4]heptil-4-etoxi, espiro[4.4]nonil-2-metoxi, espiro[4.4]nonil-4-propoxi, 4-azaespiro[2.4]hept-5-metoxi, y similares.

El término "espiroheterobiccíclilalcoxi" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos espiroheterobiccíclico, en el que el grupo espiroheterobiccíclico es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-metoxi, 4-azaespiro[2.4]hept-2-il-etoxi, 4-oxaspiro [2,4]hept-5-il-etoxi, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-propoxi, y similares.

El término "espirobiccíclilalquilamino" se refiere a grupos alquilamino sustituidos con uno o más grupos espirobiccíclico, en el que el grupo espirobiccíclico es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen espiro[2.4]heptil-2-metilamino, espiro[2.4]heptil-3-etilamino, espiro[2.4]heptil-4-etilamino, espiro[4.4]nonil-2-metilamino, espiro[4.4]nonil-4-propilamino, 4-azaespiro[2.4]hept-5-metilamino, y similares.

El término "espiroheterobiccíclilalquilamino" se refiere a grupos alquilamino sustituidos con uno o más grupos

espiroheterobicyclo, en el que el grupo espiroheterobicyclo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-metilamino, 4-azaespiro [2,4]hept-2-il-etilamino, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-il-etilamino, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-propilamino, y similares.

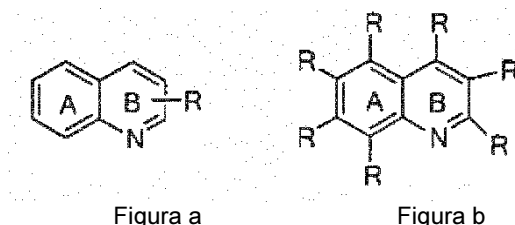
5 El término "espirobicycloalcoxi" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos espirobicycloxi, en el que el grupo alcoxi y el grupo espirobicyclo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen espiro[2.4]heptil-2-oxietoxi, espiro[2.4]heptil-3-oxipropoxi, espiro[2.4]heptil-4-oxipropoxi, espiro[4.4]nonil-2-oxietoxi, espiro[4.4]nonil-4-oxipropoxi, 4-azaespiro[2.4]hept-5-oxipropoxi, y similares.

10 El término "espiroheterobicycloalcoxi" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos espiroheterobicycloxi, en el que el grupo alcoxi y el grupo espiroheterobicyclo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-oxietoxi, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-il-oxietoxi, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-oxietoxi, 4-azaespiro[2.4]hept-5-il-oxipropoxi, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-il-oxipropoxi, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-oxipropoxi, y similares.

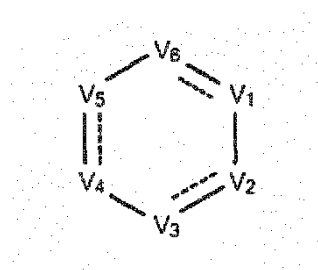
15 El término "espirobicyclilaminoalcoxi" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos espirobicyclilamino, en el que el grupo alcoxi y el grupo espirobicyclilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen espiro[2.4]heptil-2-aminoetoxi, espiro[2.4]heptil-3-aminopropoxi, espiro[2.4]heptil-4-aminoetoxi, espiro[4.4]nonil-2-aminoetoxi, espiro[4.4]nonil-4-aminopropoxi, 4-azaespiro[2.4]hept-5-aminopropoxi, y similares.

20 El término "espiroheterobicyclilaminoalcoxi" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con uno o más grupos espiroheterobicyclilamino, en el que el grupo alcoxi y el grupo espiroheterobicyclilamino son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 4-azaespiro[2,4]hept-5-il-aminoetoxi, 4-oxaspiro[2.4]hept-2-il-aminopropoxi, 4-oxaspiro[2.4]hept-5-il-aminoetoxi, 5-azaespiro[2.4]hept-5-il-aminopropoxi, y similares.

30 Tal como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo (como se muestra a continuación) representa una sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible en el anillo A y el anillo B. Por ejemplo, la figura a representa una sustitución posible en cualquiera de las posiciones en el anillo A y el anillo B mostradas en la Figura b.



35 Tal como se describe en el presente documento, una línea discontinua dibujada junto con un enlace dentro de un sistema de anillo (como se muestra en la Figura c) representa bien un doble enlace o un enlace sencillo. Por ejemplo, la estructura de la Figura c representa cualesquiera estructuras seleccionadas entre la Figura d.



40 Figura c

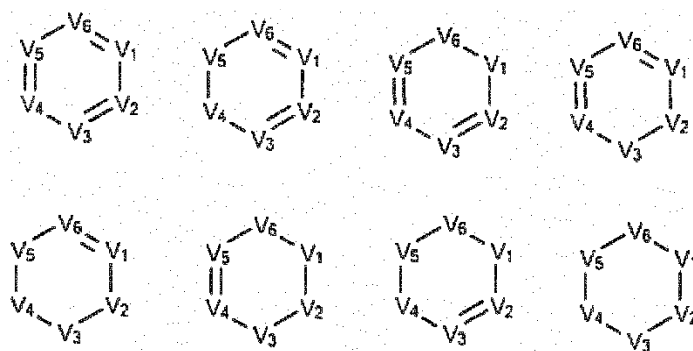


Figura d

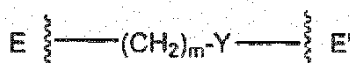


Figura e

5

10 Tal como se describe en el presente documento, dos puntos de unión cualquiera E o E', dentro de un sistema de anillo (como se muestra en la Figura e), se unen al resto de la molécula, por ejemplo, E y E' se pueden usar de manera indistinta entre sí.

15 Salvo que se indique otra cosa, también se entiende que todas las estructuras representadas gráficamente en el presente documento incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura, por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, o geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance divulgado en el presente documento.

20 El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se ha transformado *in vivo* en un compuesto de Fórmula (I). Puede efectuarse una transformación de este tipo, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o por transformación enzimática de la forma de profármaco a la forma parental en sangre o tejido. Los profármacos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C1-C24), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento que contiene un grupo OH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como, por ejemplo, aquellos fosfatos resultantes de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto precursor. Se proporcionar un análisis minucioso de profármacos en Higuchi et al., *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Roche et al., ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987; Rautio et al, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270 y Hecker *et al.*, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *J Med. Chem.*, 2008, 51, 2328-2345.

35 Salvo que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, salvo que se indique de otra forma, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos.

40 Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y su actividad se determina usando ensayos como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de los compuestos desvelados en el presente documento, incluyendo los compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto desvelado en el presente documento con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

50 Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento normalmente son acordes con Parker *et al.*, *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel *et al.*, *"Stereochemistry of Organic Compounds"*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos desvelados

en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en distintas formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico puede denominarse también enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. La expresión "mezcla racémica" o "racemato" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Algunos ejemplos no limitantes de tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al, describen detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmacol Sci*, 1977, 66, 1-19. Algunos ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros procedimientos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, sales de ácido málico, sal de ácido 2-hidracrílico, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcarforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(alquilo\ C_{1-4})_4$. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, C_{1-8} -sulfonato o arilsulfonato.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" o "Gp" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que se hace reaccionar con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonil (Cbz) y 9-fluorenilmetileno carbonil (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de carboxilo habituales incluyen - $CH_2CH_2SO_2Ph$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfonil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase Greene et al, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 y Kocienski et al., *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.

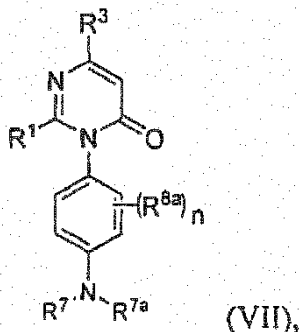
DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos o composiciones farmacéuticas que pueden ser más

eficaces para prevenir o tratar la fibrosis tisular en seres humanos o animales.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (VII) que se muestra a continuación:

5



o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un metabolito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10

en la que R¹ es H, F, Cl, Br, I, ciano, C₁₋₆, alquilo, C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, o cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, en la que cada G es O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- o -NHC(=O)NH-; cada p y m es independientemente 0, 1, 2 o 3; o en la que cada aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, y cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- está opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, ciano, etinilo, metoxi, etoxi, o propinilo;

15

R³ es H, F, Cl, I, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- o cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, en la que cada G es O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- o -NHC(=O)NH-; cada p y m es independientemente 0, 1, 2 o 3;

20

cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquil C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo -C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₃-, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo -C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-heteroarilo C₁₋₉, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀;

25

cada R⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalifático C₁₋₆, hidroxialifático C₁₋₆, aminoalifático C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₆, heteroaril C₁₋₉-alifático C₁₋₆, heterocicliil C₂₋₁₀-alifático C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-heteroarilo C₁₋₉, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀;

30

cada R^{7a} es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalifático C₁₋₆, hidroxialifático C₁₋₆, aminoalifático C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alifático C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₆, heteroaril C₁₋₉-alifático C₁₋₆, heterocicliil C₂₋₁₀-alifático C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀; o

35

R⁷ y R^{7a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido;

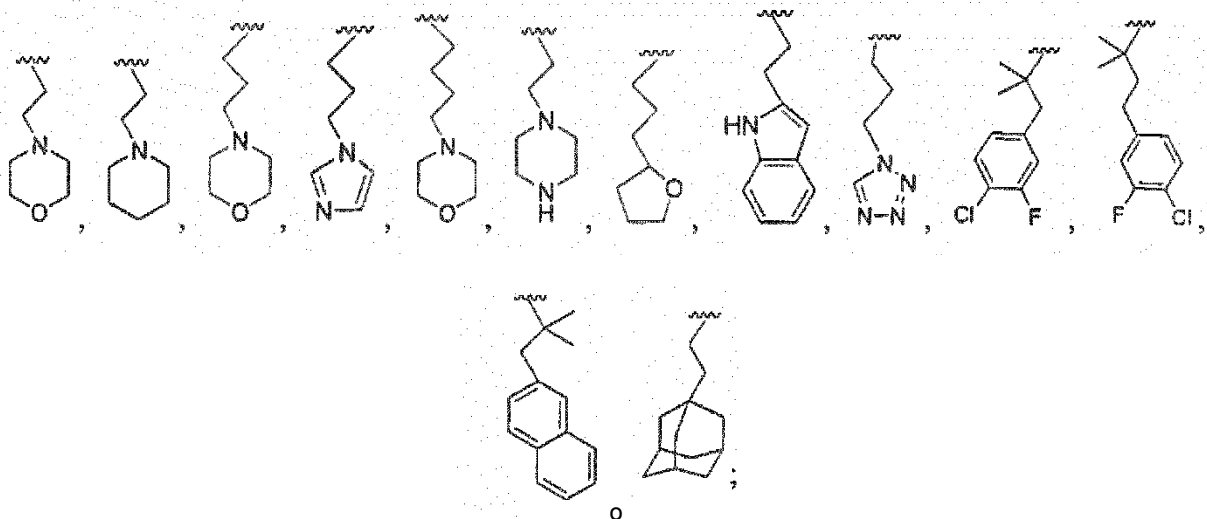
40

cada R^{8a} es independientemente H, hidroxilo, amino, F, Cl, Br, I, -N(CH₃)₂, ciano, nitro, mercapto, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo C₁₋₉; y

n es 0, 1, 2 o 3.

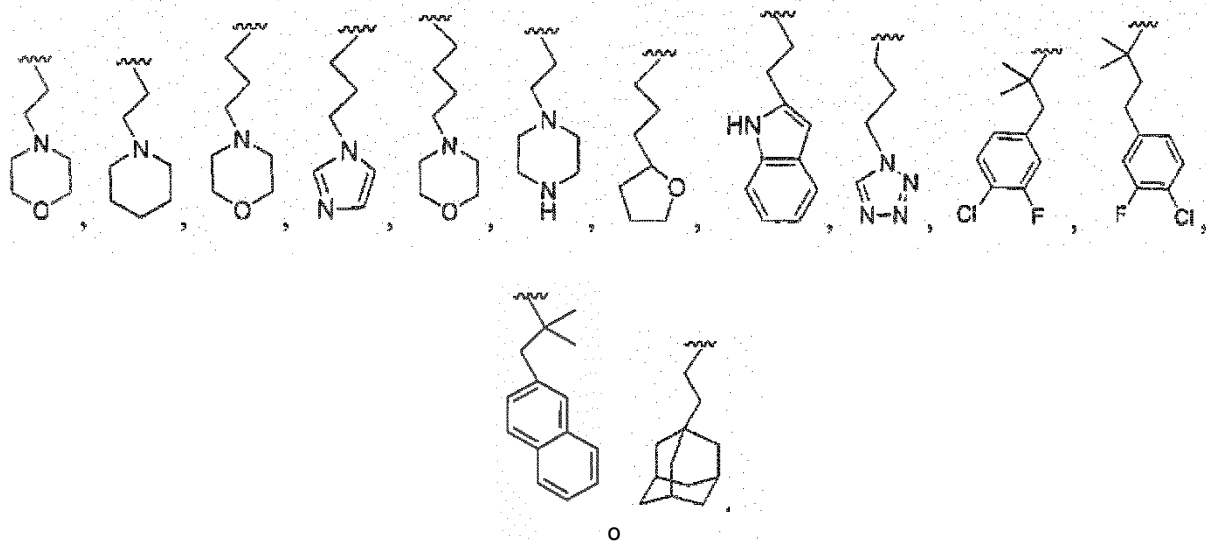
45

En algunas realizaciones, cada R⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₆,



5

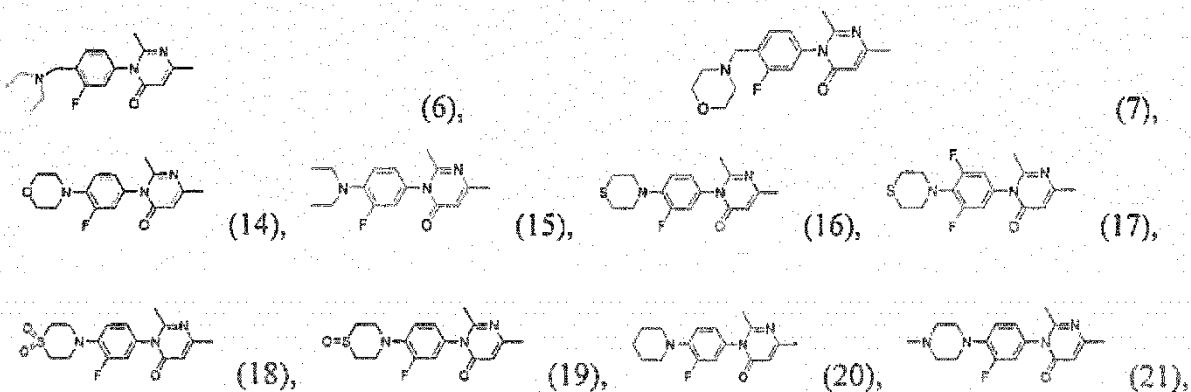
y cada R^{7a} es independientemente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₆,

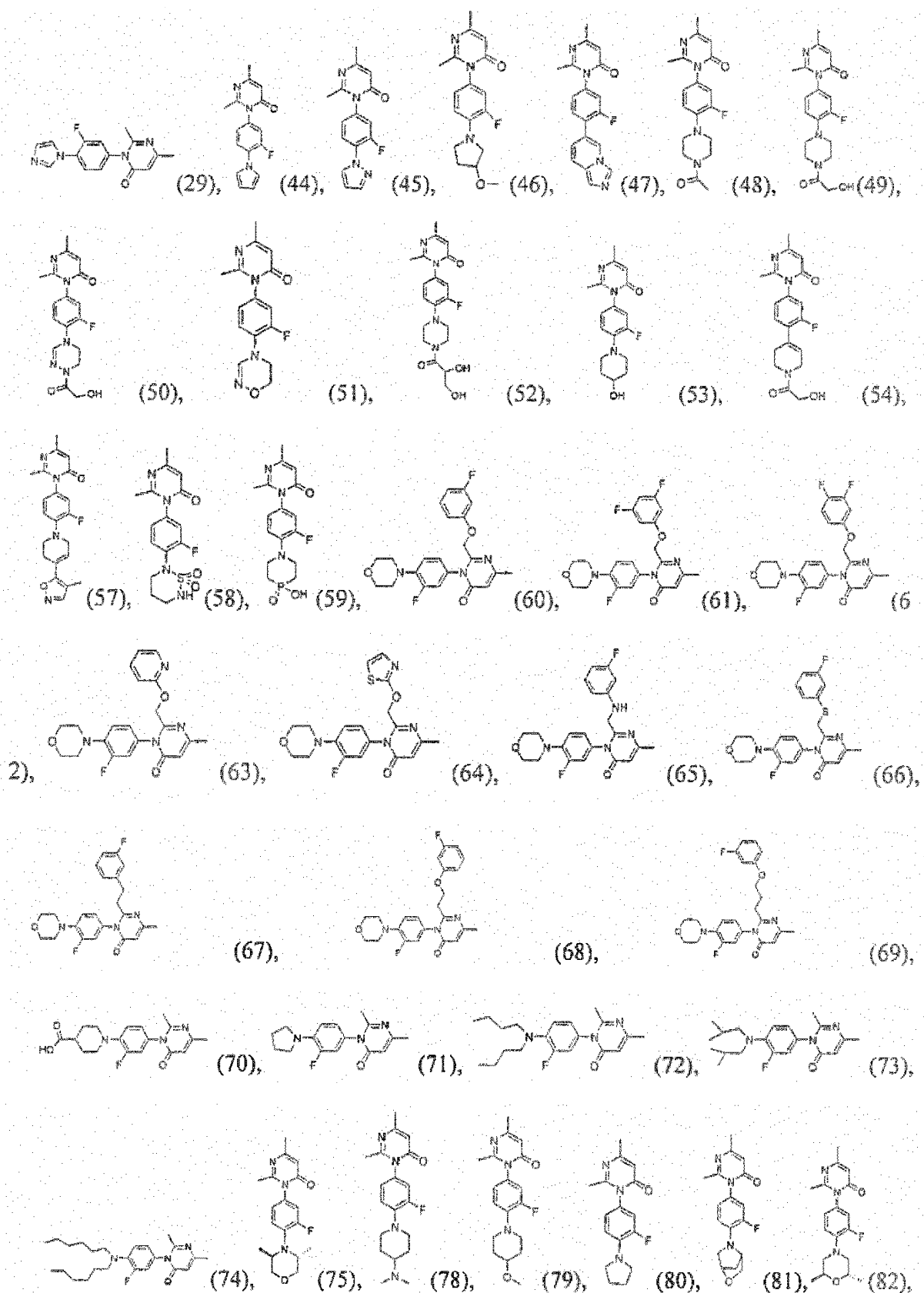


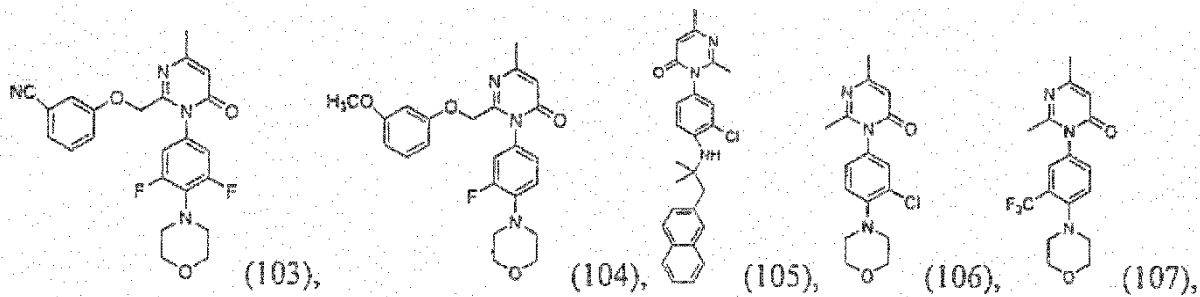
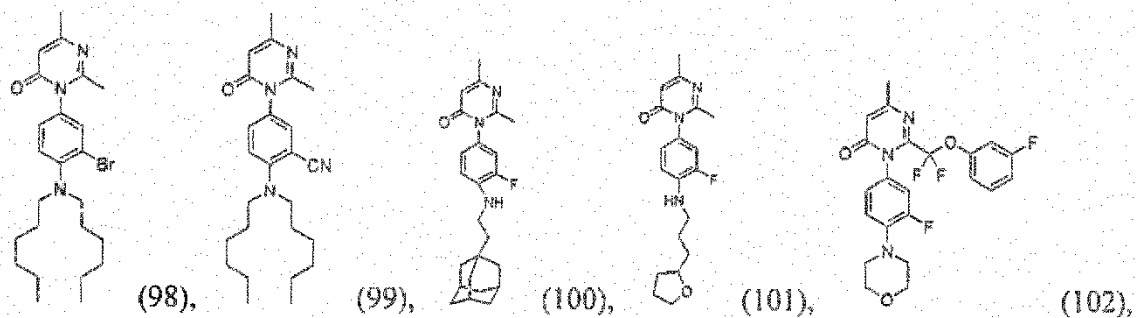
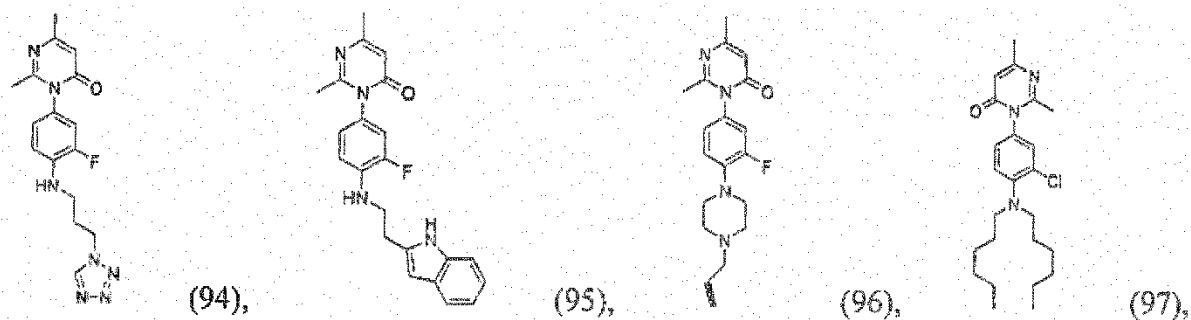
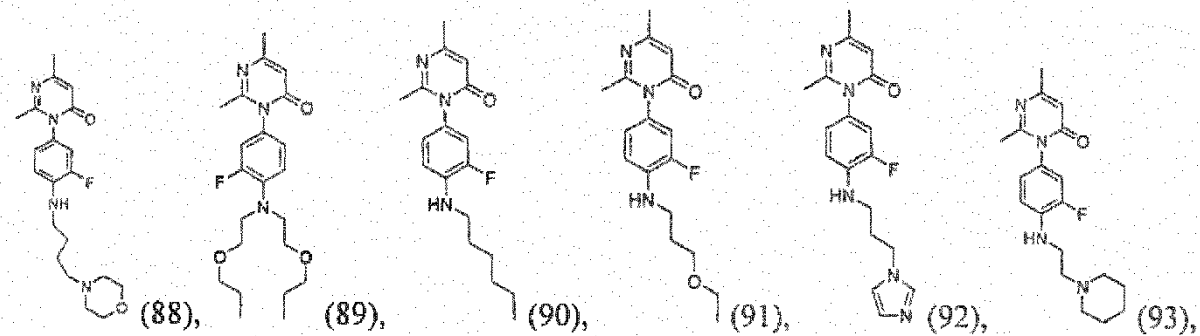
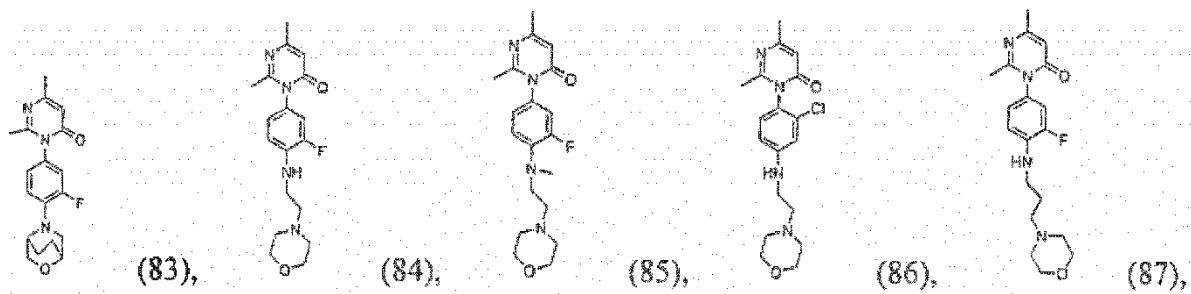
10

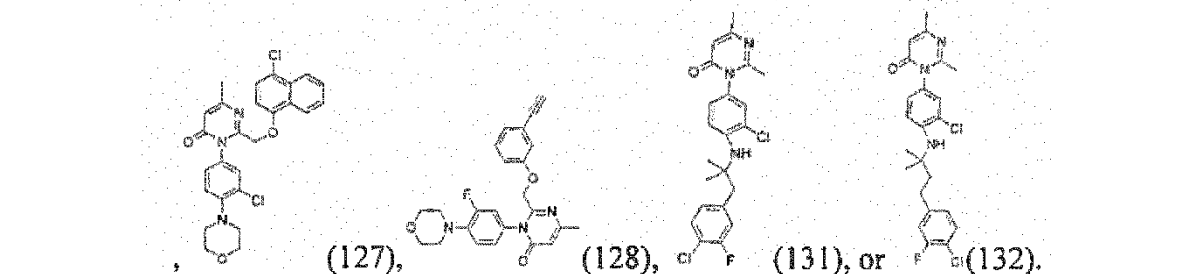
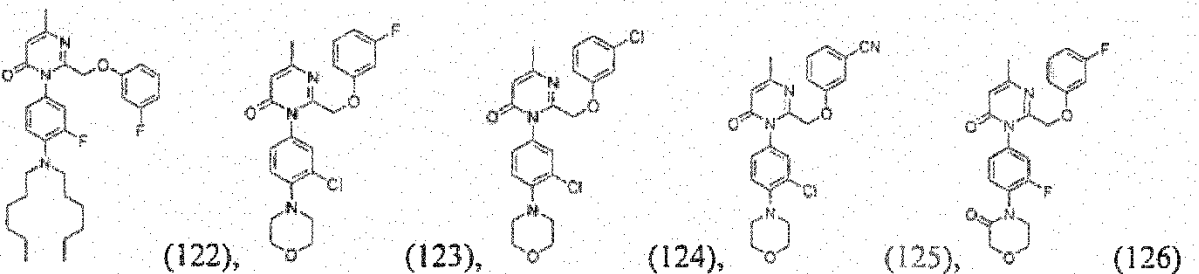
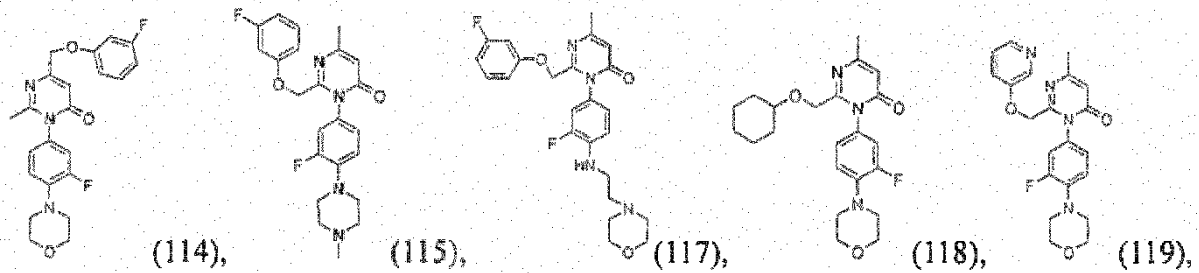
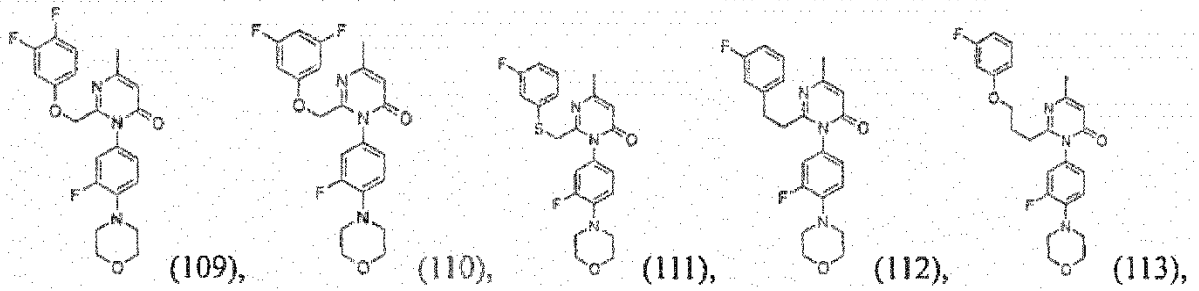
En otro aspecto, se proporciona en el presente documento uno de los siguientes compuestos o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, óxido de nitrógeno, hidrato, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y no se limita a:

15









Lo que se proporciona en el presente documento incluye el uso de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar la gravedad de la fibrosis de un tejido u órgano en un paciente, incluyendo los descritos en el presente documento. Lo que se proporciona en el presente documento comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (VII) en asociación con al menos un transportador, excipiente, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Lo que se proporciona en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, óxido de nitrógeno, hidrato, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente un transportador

excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

También se proporciona en el presente documento el compuesto de Fórmula (VII) o la composición del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de la fibrosis de órganos o tejidos, o para disminuir la gravedad de la fibrosis de órganos o tejidos en un paciente.

Se proporciona en el presente documento, el trastorno de fibrosis de órgano o tejido es fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular. En otras realizaciones, las adherencias postquirúrgicas es curación de cicatrices.

Salvo que se indique otra cosa, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, óxidos de nitrógeno, hidratos, solvatos, metabolitos, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento están dentro del alcance de la invención.

En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprende una Formulación, y/o con el mamífero que se va a tratar con la misma.

Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen las sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedio para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula (VII) y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula (VII).

En caso de que el compuesto divulgado en el presente documento sea una base, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. O con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico; un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico; un alfa hidroxilo ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico y similares.

En caso de que el compuesto divulgado en el presente documento sea un ácido, puede prepararse la sal deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo y similares. Algunos ejemplos no limitantes de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, litio y similares.

COMPOSICIÓN, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

De acuerdo con otro aspecto, la invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (VII), un compuesto relacionado en el presente documento o un compuesto nombrado en los Ejemplos 1-72 y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones divulgadas en el presente documento es tal que es eficaz para tratar o aliviar de manera detectable la gravedad de una enfermedad de fibrosis de órganos o tejidos en un paciente.

También se apreciará que algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en su forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes del derivado farmacéuticamente aceptable incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, o cualesquiera otros aductos o derivados farmacéuticamente aceptables que tras la administración a un paciente que lo necesita son capaces de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto por lo demás descrito en el presente documento o un metabolito o resto del mismo.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento comprenden adicionalmente un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sean adecuados a la forma farmacéutica concreta deseada, Troy et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia y Swarbrick et al, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds., 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, se describen diversos vehículos usados para formular composiciones

farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos descritos en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polióxipropileno, lanolina, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. Las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento incluyen la administración por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, suspensiones o soluciones acuosas.

Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en las siguientes formas farmacéuticas: comprimidos, aglomerados, cápsulas, polvos dispersables, partículas o suspensiones, jarabes y elixires. Como alternativa, las composiciones divulgadas en el presente documento pueden ser para uso externo en forma de pomada, gel o parche medicado; o pueden administrarse por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Los compuestos divulgados en el presente documento (en forma de bases libres o de sales farmacéuticamente aceptables) pueden formularse en soluciones o suspensiones en agua mezclados de manera adecuada con tensoactivo (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona). También puede prepararse una dispersión a partir de una mezcla de los principios activos en glicerina, líquido, polietilenglicol y aceite. En las condiciones de almacenamiento y uso normales, estas preparaciones pueden contener conservantes para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección incluyen agua o una dispersión estéril y polvos estériles (usados para la preparación temporal de soluciones o dispersiones inyectables estériles). En todos los casos, estas formas han de ser estériles y han de ser fluidas para permitir su descarga a partir de la jeringa para inyección. Estas formas han de ser estables en las condiciones de producción y almacenamiento y han de protegerse frente a la contaminación por microorganismos (tales como bacterias y hongos). Los transportadores pueden ser disolventes o medios de dispersión, incluyendo, por ejemplo, agua, alcoholes (tales como glicerina, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y combinaciones de los mismos.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse de un modo local en vez de sistémico, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una formulación en depósito o de liberación sostenida. Además, la composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento puede administrarse en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpos específicos para un órgano. Los liposomas pueden dirigirse y captarse de manera selectiva por el órgano. Además, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento pueden proporcionarse en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia.

Para la administración por inhalación, los compuestos divulgados en el presente documento pueden encontrarse en una forma tal como un aerosol, una nebulización o un polvo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento pueden suministrarse de manera conveniente en forma de una presentación en pulverizador de aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar

proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos de, tales como, a modo de ejemplo únicamente, gelatina para su uso en un inhalador o insufladores se pueden formular conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

5 Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden formularse en composiciones rectales, tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contiene bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos adecuados para preparar bases para supositorio, tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas en supositorio de las composiciones, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente junto con manteca de cacao.

15 Adicionalmente, los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en combinación con otros agentes para tratar la fibrosis, tales como, pero sin limitación, ivacaftor, roflumilast, pirfenidona, miglustat, losartan, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1B), dornasa alfa, VELDONA® (interferón alfa), ataluren, hormona cortical, metotrexato, tacrolimus y combinaciones de los mismos.

20 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden formularse de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse de manera farmacéutica. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, transportadores y excipientes de sobra conocidos según sea adecuado y como se entiende en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento pueden fabricarse de cualquier modo convencional, tales como, a modo de ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsiónado, encapsulación, atrapamiento o compresión.

30 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen al menos un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto divulgado en el presente documento como principio activo en forma de ácido libre o de base libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, transportadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas contienen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

35 Los métodos para la preparación de las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen formular los compuestos divulgados en el presente documento con uno o más excipientes o transportadores inertes, farmacéuticamente aceptables, para formar un sólido, semisólido o líquido. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se ha divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones semisólidas incluyen geles, suspensiones y cremas. Las composiciones pueden estar en forma de soluciones o suspensiones líquidas, en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de su uso o como emulsiones. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares.

50 Los compuestos descritos en el presente documento se formulan preferentemente en forma monodosis por su facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta de agente adecuada para el paciente que se vaya a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se decidirá por el médico responsable dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, género y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

60 La dosis eficaz de los principios activos usados puede variar dependiendo del compuesto usado, del modo de administración y de la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar. Sin embargo, normalmente, puede lograrse un resultado deseado cuando se administra el compuesto divulgado en el presente documento a una dosis de aproximadamente 0,25-1000 mg/kg de peso corporal del animal al día. Más preferentemente, se administra en 2-4 dosis separadas al día o en forma de liberación lenta. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de aproximadamente 1-100 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 2-80 mg/kg. La forma

farmacéutica adecuada para uso interno comprende aproximadamente 0,25-500 mg de principio activo mezclado suficientemente con un transportador farmacéuticamente aceptable sólido o líquido. Puede ajustarse la dosis para proporcionar la mejor respuesta al tratamiento. Además, según la urgencia que revista la afección que se vaya a tratar, pueden administrarse varias dosis separadas al día o puede reducirse la dosis en proporción.

5 Las propiedades biológicas selectivas de los compuestos pueden potenciarse mediante la modificación con grupos funcionales adicionales adecuados. Dicha modificación se conoce en el campo del presente documento e incluye la modificación de penetración en cavidades biológicas (tales como la sangre, sistema linfático, el sistema nervioso central), mejora de la eficacia oral y mejora de la solubilidad, de tal forma que puede administrarse por inyección, alteración del metabolismo y cambio en la excreción.

15 El compuesto o sal o hidrato farmacéuticamente aceptable divulgado en el presente documento se puede usar eficazmente para prevenir, controlar, tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis de órganos o tejidos en un paciente, especialmente con fibrosis renal intersticial, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

20 PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

En general, los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse por los métodos descritos en el presente documento, en el que los sustituyentes son como se han definido para la Fórmula (VII), anteriormente, salvo cuando se indique de otro modo. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ilustrar adicionalmente la invención.

25 Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una diversidad de compuestos diferentes divulgados en el presente documento y se considera que los métodos alternativos para la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento están incluidos dentro del alcance divulgado en el presente documento. Por ejemplo, puede realizarse satisfactoriamente la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica pueden aplicarse para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

40 En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados centígrados. Los reactivos se adquirieron a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company y se usaron sin purificación adicional a menos que se especifique lo contrario. Los disolventes habituales se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

45 Se compraron THF anhidro, dioxano, tolueno y éter se obtuvieron por reflujo del disolvente con sodio. El CH_2Cl_2 y el CHCl_3 en forma anhidra se obtuvieron calentando a temperatura de reflujo el disolvente con CaH_2 . EtOAc, PE, hexano, DMAC y DMF se trataron con Na_2SO_4 anhidro antes del uso.

50 Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (excepto que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon normalmente con un septo de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o por calor.

55 La cromatografía en columna se llevó a cabo usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (malla 300 - 400) se adquirió en Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de RMN ^1H se registraron con un espectrómetro Bruker 400 MHz a temperatura ambiente. Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron en CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD o soluciones de acetona d_6 -acetona (notificados en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en hercios (Hz).

65 Los datos de espectros de masa de baja resolución (EM) también se determinaron por un espectrómetro Agilent 6320 series para CL-EM equipado con bombas binarias G1312A, un TCC G1316A (control de temperatura de columna, mantenido a 30 °C), se usaron un tomamuestras automático G1329A y un detector G1315B DAD en el análisis, se usó una fuente de IEN en el espectrómetro de CL-EM.

Los datos de espectros de masa de baja resolución (EM) también se determinaron en un espectrómetro Agilent 6120 series CL-EM equipado con una bomba cuaternaria G1311A, un TCC G1316A (control de temperatura de columna, mantenido a 30 °C), se usaron un tomamuestras automático G1329A y un detector G1315D DAD en el análisis. Se usó una fuente de IEN en el espectrómetro de CL-EM,

5 Se equiparon ambos espectrómetros CL-EM con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, de 5 µm. Se decidió el volumen de inyección según la concentración de la muestra. El caudal fue de 0,6 ml/min. Se registraron los picos de HPLC mediante longitudes de onda de UV-Vis a 210 nm y 254 nm. La fase móvil fue ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (fase A) y ácido fórmico al 0,1 % en agua ultrapura (fase B). Las condiciones del gradiente se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1

Tiempo (min)	A (CH ₃ CN, HCOOH al 0,1 %)	B (H ₂ O, HCOOH al 0,1 %)
0-3	5-100	95-0
3-6	100	0
6-6,1	100-5	0-95
6,1-8	5	95

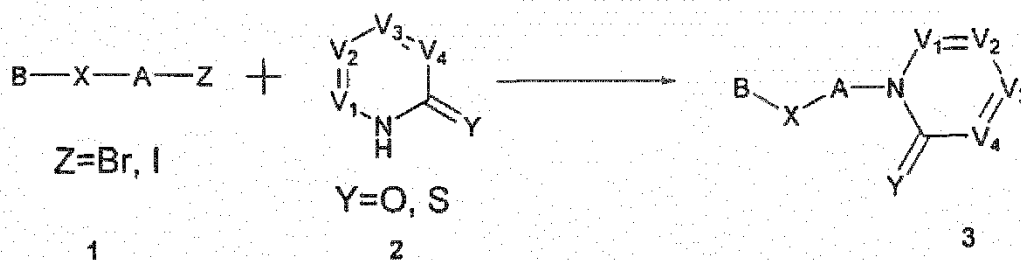
15 Las purzas de los compuestos también se evaluaron mediante cromatografía de alto rendimiento en un equipo de la Serie 1100 de Agilent (HPLC) con detección UV a 210 nm y 254 nm (Zorbax SB-C18, 2.1 x 30 mm, 4 micrómetros, 10 min, caudal de 0,6 ml/min, 5 al 95 % (ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN) en (ácido fórmico al 0,1 % en H₂O). Se opera la columna a 40 °C.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva:

- 20 BPO peróxido de benzoilo
NH₄Cl cloruro de amonio
BOC, Boc *tert*-benciloxicarbonilo
Boc₂O Dicarbonato de di-*tert*-butilo
- 25 Cs₂CO₃ carbonato de cesio
CHCl₃ cloroformo
CCl₄ tetracloruro de carbono
CDCl₃ cloroformo deuterado
CuI yoduro de cobre (I)
- 30 DMAC N,N-Dimetilacetamida
DMF dimetilformamida
DMAP 4-dimetilaminopiridina
DMSO dimetilsulfóxido
EtOAc acetato de etilo
- 35 g gramo
h hora(s)
min minuto(s)
HCl ácido clorhídrico
H₂ hidrógeno
- 40 MeOH, CH₃OH metanol
EtOH etanol
CH₂Cl₂, DCM diclorometano
ml, ml mililitro
N₂ nitrógeno
- 45 Pd/C paladio sobre carbono
PE éter de petróleo (60 - 90 °C)
K₂CO₃ carbonato potásico
TA, ta, temperatura ambiente
NaHCO₃ bicarbonato sódico
- 50 NaCl cloruro sódico
Na₂SO₄ sulfato sódico
NaOH hidróxido sódico
THF tetrahidrofurano
Et₃N, TEA trietilamina
- 55 NBS N-bromosuccinimida
H₂O agua
AlMe₃ trimetil aluminio
Reactivo de Lawesson 1,3,2,4-ditiadifosfetano,2,4-bis(4-metoxifenil)-,2,4-disulfuro

TBAB tetrabutil amonio bromuro
 Rh₂(OAc)₂ Acetato de rodio (II)

Esquema 1

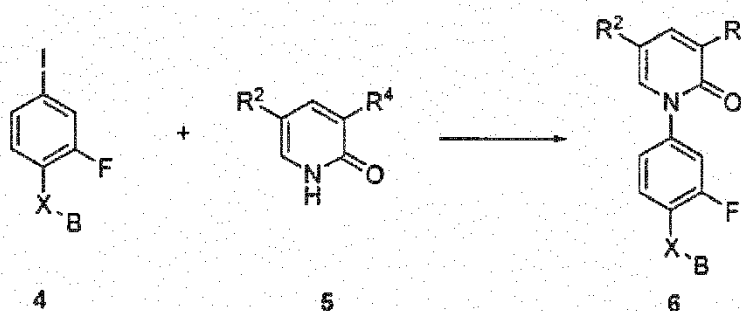


5

10

El compuesto 3, en el que cada uno de V₁, V₂, V₃, V₄, A, B y X es como se han definido anteriormente, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 1. Una mezcla del compuesto 1, compuesto 2, una base (tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc.) y un ligando (tal como 8-hidroxiquinolina, 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, *N,N'*-dimetil etano-1,2-diamina, etc.) disuelto en un disolvente (tal como dioxano, *N,N*-dimetil formamida o dimetilsulfóxido) se calienta a una temperatura apropiada (tal como 50 - 140 °C) en una atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto diana 3.

Esquema 2

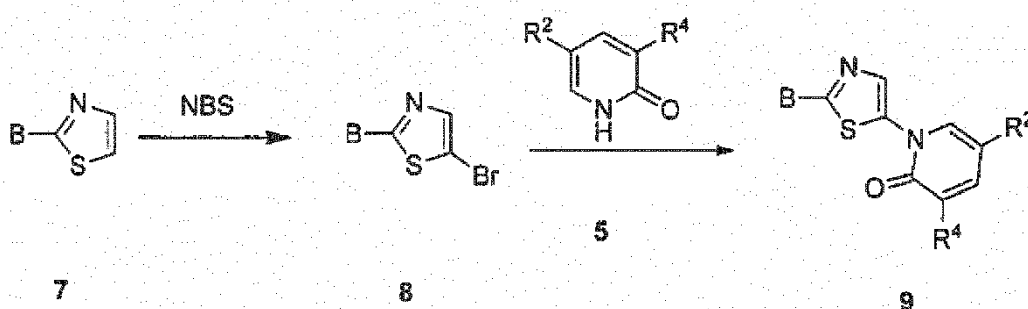


15

20

El compuesto 6, en el que cada uno de R², R⁴, X y B es como se han definido anteriormente, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 2. Una mezcla del derivado 4 que contiene yodo, derivado de piridona 5, una base (tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc.) y un ligando (tal como 8-hidroxiquinolina, 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, *N,N'*-dimetil etano-1,2-diamina, etc.) disuelto en un disolvente (tal como dioxano, *N,N*-dimetil formamida o dimetilsulfóxido) se calienta a una temperatura apropiada (tal como 50 - 140 °C) en una atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto 6.

Esquema 3



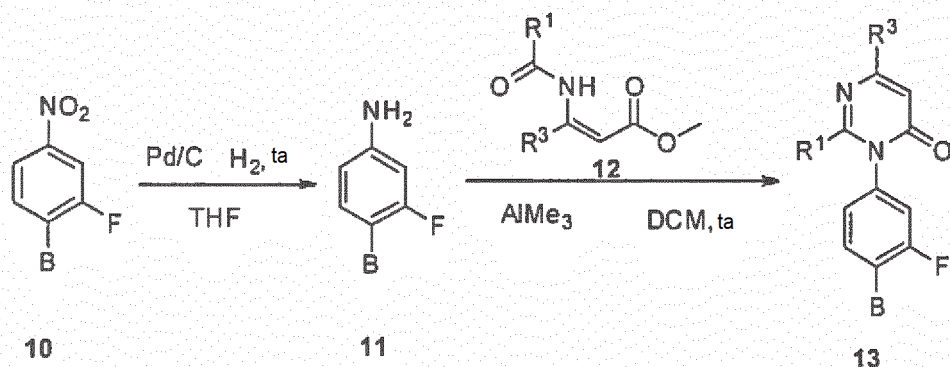
25

30

El compuesto 9, en el que cada uno de R², R⁴ y B es como se han definido anteriormente, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 3. El derivado de tiazol 7 se hace reaccionar con NBS para proporcionar un derivado 8 que contiene bromo. Una mezcla de derivado 8 que contiene bromo, derivados de piridona 5, una base (tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc.), un ligando (tal como 8-hidroxiquinolinamorfolina, 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, *N,N'*-dimetil etano-1,2-diamina, etc.) disuelto en un disolvente (tal como dioxano, *N,N*-dimetil formamida o dimetilsulfóxido) se calienta a una temperatura apropiada (tal como 50 - 140 °C) en una atmósfera de nitrógeno para dar el compuesto 9.

35

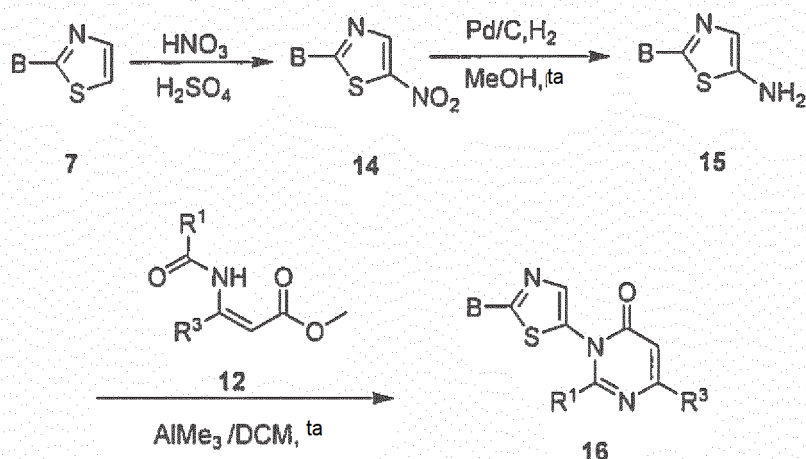
Esquema 4



5 El compuesto 13, en el que cada uno de R¹, R³ y B son como se han definido anteriormente el presente documento, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 4. Las aminas 11 se pueden preparar mediante hidrogenación catalítica del nitroderivado 10. Las aminas 11 se hacen reaccionar posteriormente con el compuesto 12 bajo la acción del trimetilaluminio en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, etc.) para dar el compuesto diana 13.

10

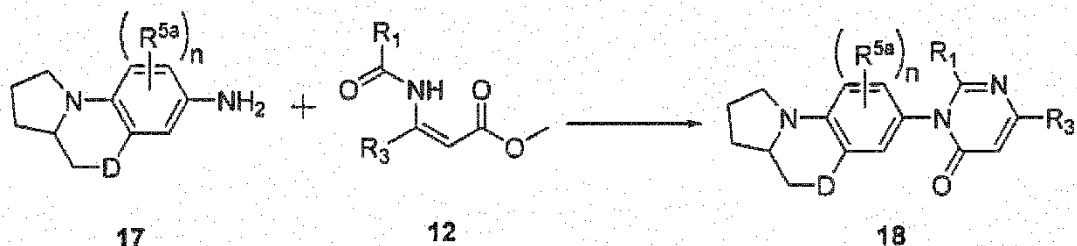
Esquema 5



15 El compuesto 16, en el que cada uno de R¹, R³ y B son como se han definido anteriormente el presente documento, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 5. El derivado de tiazol 7 se puede transformar en el nitroderivado 14 bajo la acción de un ácido fuerte (tal como ácido nítrico concentrado, ácido sulfúrico concentrado, etc.). El nitroderivado 14 se reduce a continuación por hidrogenación catalítica para proporcionar la amina 15 seguido de reacción con el compuesto 12 bajo la acción del trimetilaluminio en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, etc.) para dar el compuesto diana 16.

20

Esquema 6



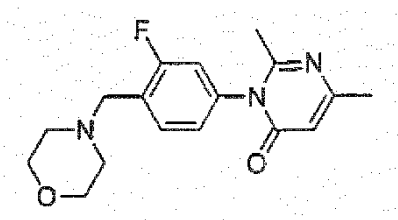
25 Compuesto 18, en el que cada uno de R¹, R³, R^{5a}, n y D son como se definen en el presente documento, se puede preparar mediante el proceso ilustrado en el Esquema 6. El compuesto tricíclico condensado 17 se hace reaccionar con el compuesto 12 bajo la acción del trimetilaluminio en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, etc.) para

dar el compuesto diana **18**.

Ejemplos

5 Ejemplo 5

3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



10

Etapa 1) 1-(bromometil)-2-fluoro-4-nitrobenceno

A una solución de 1-metil-2-fluoro-4-nitrobenceno (4,96 g, 32 mmol) y NBS (6,05 g, 34 mmol) en CCl_4 (80 ml) se añadió BPO (0,39 g, 1,6 mmol). La mezcla se calentó a 68°C durante 5 h, después se filtró y se concentró al vacío.

15 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,53 g, 60 %).

Etapa 2) 4-(2-fluoro-4-nitrobencil) morfolina

20 A una solución de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-nitrobenceno (3,04 g, 13 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadieron morfolina (1,74 g, 20 mmol) y Et_3N (2,63 g, 26 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,05 g, 65 %).

25 Etapa 3) 3-fluoro-4-(morfolinometil) anilina

A una solución de 4-(2-fluoro-4-nitrobencil) morfolina (14,80 g, 62 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Pd/C (4,0 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido parecido a la arcilla (11,27 g, 87 %).

30

Etapa 4) 3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

35 Una mezcla de 3-fluoro-4-(morfolinometil)anilina (0,21 g, 1,00 mmol), CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) y trimetilaluminio (4,5 ml, 4,5 mmol, 1,0 M en heptano) se agitó a ta durante 20 min en atmósfera de N_2 , seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (0,19 g, 1,20 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,105 g, 30 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40

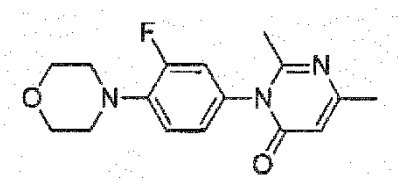
EM (IEN, ion pos.) m/z: 318,2 (M+1);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,18 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,53 (s, 4 H), 3,62 (m, 2 H), 3,74 (s, 4 H), 6,3 (s, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H).

45

Ejemplo 7

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



50

Etapa 1) 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)morfolina

A una solución de morfolina (12,04 g, 0,14 mol) y Et₃N (13,97 g, 0,14 mol) en EtOAc se añadió 3,4-difluoronitrobenzoceno (20,0 g, 0,13 mol) gota a gota en un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a ta lentamente, se agitó a ta durante una noche, y después se filtró. La torta de filtro se lavó con agua, se secó al vacío para obtener la 1ª cosecha del producto. La fase orgánica se separó del filtrado, y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para obtener la 2ª cosecha del producto. Los sólidos de la 1ª cosecha y de la 2ª cosecha se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (28,0 g, 99 %).

Etapa 2) 3-fluoro-4-morfolinoanilina

A una solución de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil) morfolina (15,0 g, 66 mmol) en THF (100 ml) se añadió Pd/C (3,0 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,55 g, 89 %).

Etapa 3) 3-acetaminocrotonato de metilo

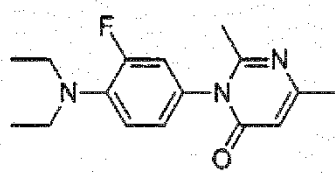
A anhídrido acético (300 ml, 3,04 mol) se añadió metil-2-aminocrotonato (100 g, 0,87 mol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 3 h, se enfrió a ta y se concentró al vacío. El producto en bruto se recristalizó en EtOH (150 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46 g, 34 %).

Etapa 4) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-fluoro-4-morfolinoanilina (11,0 g, 56 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió trimetilaluminio (168 ml, 168 mmol, 1 M en heptano) gota a gota cuidadosamente en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a ta durante 20 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (10,57 g, 67 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). La reacción se agitó a ta durante 5 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se recristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (11,39 g, 67 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 304,2 (M+1);
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,19 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,09-3,22 (m, 4 H), 3,88 (t, 4 H, 4,6 Hz), 6,28 (s, 1 H), 6,90-6,94 (m, 2 H), 7,01-7,06 (m, 1 H).

Ejemplo 8

3-(4-(dietilamino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Etapa 1) *N,N*-dietil-2-fluoro-4-nitroanilina

A una solución de dietilamina (2,53 g, 34,59 mmol) y Et₃N (3,82 g, 37,75 mmol) en EtOAc (40 ml) se añadió 3,4-difluoronitrobenzoceno (5,00 g, 31,43 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 min en un baño de hielo. Al finalizar la adición, la reacción se calentó a ta lentamente, y el sólido se separó por precipitación. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con una cantidad adecuada de agua, y se secó al vacío para obtener la 1ª cosecha del producto. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para obtener la 2ª cosecha del producto. Los sólidos de la 1ª cosecha y de la 2ª cosecha se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,20 g, 99 %).

Etapa 2) *N*¹,*N*¹-dietil-2-fluorobenceno-1,4-diamina

A una solución de *N,N*-dietil-2-fluoro-4-nitroanilina (4,00 g, 18,84 mmol) en THF (50 ml) se añadió Pd/C (1,50 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (3,20 g, 93 %).

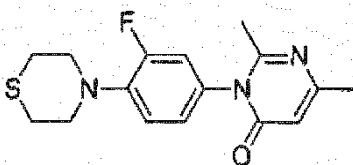
Etapa 3) 3-(4-(dietilamino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de *N,N'*-dietil-2-fluorobenceno-1,4-diamina (1,50 g, 8,23 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (60 ml) se añadió trimetilaluminio (33 ml, 33 mmol, 1 M en heptano) gota a gota lentamente en atmósfera de N₂. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a ta durante 40 min. A esta mezcla se añadió una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (2,58 g, 16,40 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 6 h más, después se inactivó con agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,60 g, 67 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 290,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,07 (t, 6 H, J = 7,04 Hz), 2,08 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 4 H), 6,22 (s, 1 H), 6,98-7,06 (m, 2 H), 7,16-7,20 (m, 1 H).

Ejemplo 9

3-(3-fluoro-4-tiomorfolinofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)tiomorfolina

A una solución de tiomorfolina (3,57 g, 34,56 mmol) y Et₃N (3,50 g, 34,56 mmol) en EtOAc se añadió 3,4-difluoronitrobenzoceno (5,00 g, 31,43 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 min en un baño de hielo. Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a ta lentamente, y el sólido se separó por precipitación. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con una cantidad adecuada de agua, se secó al vacío para obtener la 1^a cosecha del producto. El filtrado se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para obtener la 2^a cosecha del producto. Los sólidos de la 1^a cosecha y de la 2^a cosecha se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,50 g, 72 %).

Etapa 2) 3-fluoro-4-tiomorfolinoanilina

A una solución de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil) tiomorfolina (4,00 g, 16,51 mmol) en THF (50 ml) se añadió Pd/C (1,30 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (3,40 g, 97 %).

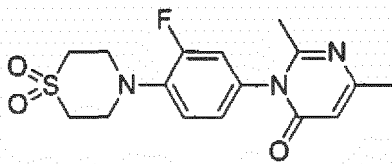
Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-tiomorfolinoanilina)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-fluoro-4-tiomorfolinoanilina (1,20 g, 5,65 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (60 ml) se añadió trimetilaluminio (28.5 ml, 28,5 mmol, 1 M en heptano) cuidadosamente gota a gota bajo la protección de N₂. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a ta durante 40 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (2,66 g, 16,92 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h más, después se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,91 g, 67 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 320,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,07 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,77 (t, 4 H, J = 4,76 Hz), 3,33 (d, 4 H, J = 4,12 Hz), 6,23 (s, 1 H), 7,08-7,11 (m, 1 H), 7,16-7,20 (m, 1 H), 7,25-7,29 (m, 1 H).

Ejemplo 10

3-(4-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



55

Etapa 1) 4-(2-fluoro-4-nitrofenil) 1,1-dioxidotiormorfolina

A una suspensión de K_2CO_3 (5,53 g, 40 mmol) y clorhidrato de 1,1-dioxo-tiormorfolina (3,60 g, 21 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió 3,4-difluoronitrobenzoceno (3,18 g, 20 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,04 g, 70 %).

Etapa 2) 4-(4-amino-2-fluorofenil)1,1-dioxidotiormorfolina

A una solución de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil) 1,1-dioxidotiormorfolina (4,00 g, 14,58 mmol) en THF (50 ml) se añadió Pd/C (1,30 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (2,40 g, 67 %).

Etapa 3) 3-(4-(1,1 -dioxidotiormolino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetil pirimidin-4(3H)-ona

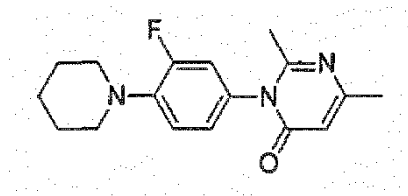
A una solución de 4-(4-amino-2-fluorofenil) 1,1 -dioxidotiormorfolina (1,20 g, 4,91 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) se añadió trimetilaluminio (28.5 ml, 28,5 mmol, 1 M en heptano) cuidadosamente gota a gota en atmósfera de N_2 . Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a ta durante 20 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (2,32 g, 14,76 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml). Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h más, después se inactivó con una cantidad adecuada de agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,81 g, 47 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 352,1 (M+1);

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,07 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,29 (t, 4 H, $J=4,4$ Hz), 3,58 (d, 4 H, 4,4 Hz), 6,23 (s, 1 H), 7,13-7,11 (m, 1 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,31-7,35 (m, 1 H).

Ejemplo 11

3-(3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina

A una solución de piperidina (5,88 g, 69 mmol) y Et_3N (6,98 g, 69 mmol) en EtOAc (60 ml) se añadió 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (10,00 g, 63 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (14,00 g, 99 %).

Etapa 2) 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil) piperidina (14,00 g, 62 mmol) en THF (80 ml) se añadió Pd/C (3,00 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido arcilloso (11,00 g, 87 %).

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

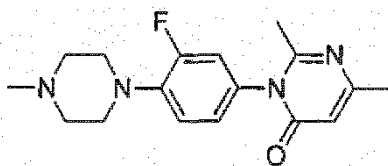
A una solución de 3-fluoro-4-(piperidin-1-il) anilina (10,00 g, 51 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) se añadió trimetilaluminio (155 ml, 155 mmol, 1.0 M en tolueno) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a ta durante 20 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (9,72 g, 62 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (11,02 g, 71 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 302,2 (M+1);

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,57-1,63 (m, 2 H), 1,78-1,72 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,07-3,01 (m, 2 H), 3,11-3,16 (m, 2 H), 6,28 (s, 1 H), 6,86-6,88 (m, 1 H), 6,89-6,90 (m, 1 H), 7,02-7,06 (m, 1 H).

Ejemplo 12

3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina

10 A una solución de 1-metilpiperazina (6,91 g, 69 mmol) y Et₃N (6,98 g, 69 mmol) en EtOAc (60 ml) se añadió 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (10,02 g, 63 mmol) gota a gota con agitación y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (14,75 g, 98 %).

Etapa 2) 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina

15

A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (14,76 g, 61,70 mmol) en THF (80 ml) se añadió Pd/C (3,00 g). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (11,99 g, 93 %).

20 Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

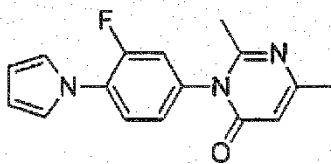
25 A una solución de 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (11,01 g, 52,60 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 ml) se añadió trimetilaluminio (158 ml, 158 mmol, 1.0 M en tolueno) lentamente en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a ta durante 20 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (9,92 g, 63,10 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h más, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/ MeOH (V / V) = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,31 g, 68 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 317,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,19 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,61 (s, 4 H), 3,14-3,24 (m, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 6,88-6,91 (m, 2 H), 7,05 (t, 1 H, J=8,8 Hz).

Ejemplo 18

35

3-(3-fluoro-4-(1H-pirrol-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



40 Etapa 1) 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol

45 A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (1,59 g, 10 mmol) en DMSO (15 ml) se añadieron K₂CO₃ (3,04 g, 22 mmol) y pirrol (0,74 g, 11 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h y se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se filtró y la torta de filtro se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,00 g, 97 %).

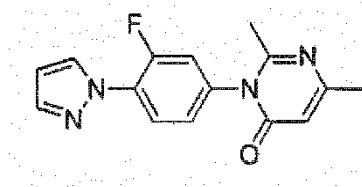
Etapa 2) 3-fluoro-4-(1H-pirrol-1-il)anilina

50 A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1H-pirrol (2,00 g, 9,70 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,20 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante 5 h, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / CH₂Cl₂ (V / V) = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,30 g, 76 %).

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

A una solución de 3-fluoro-4-(1*H*-pirrol-1-il) anilina (0,80 g, 4,55 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió trimetilaluminio (23 ml, 23 mmol, 1 M en heptano) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (785 mg, 5,0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂(100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 3:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (450 mg, 35 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 284,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,25 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 6,32 (s, 1 H), 6,40 (t, 2 H, J= 2,2 Hz), 7,08-7,11 (m, 3 H), 7,13 (dd, 1 H, J₁ = 2,2 Hz, J₂ = 10,8 Hz), 7,54 (t, 1 H, J= 8,4 Hz).

15 **Ejemplo 19**3-(3-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona20 Etapa 1) 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1*H*-pirazol

A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (3,18 g, 20 mmol) en DMSO (35 ml) se añadieron K₂CO₃ (6,08 g, 44 mmol) y pirazol (1,50 g, 22 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h y se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (50 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / CH₂Cl₂ (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,31 g, 80 %).

30 Etapa 2) 3-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-1*H*-pirazol (3,31 g, 16 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,33 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/CH₂Cl₂ (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,30 g, 46 %).

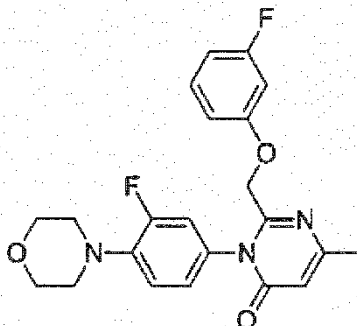
Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

A una solución de 3-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il) anilina (0,65 g, 3,68 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió trimetilaluminio (18,4 ml, 36,8 mmol, 2 M en heptano) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (634 mg, 4,04 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂(100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc (V / V) = 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 38 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 285,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,23 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 6,32 (s, 1 H), 6,54 (t, 1 H, 2,0 Hz), 7,13-7,19 (m, 2 H), 7,78 (d, 1 H, J= 4,0 Hz), 8,08 (t, 1H, J= 2,0 Hz), 8,12-8,16 (m, 1 H).

Ejemplo 20

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) 3-(2-bromoacetamido)crotonato de metilo

Una mezcla de 3-aminocrotonato de metilo (3,20 g, 27,79 mmol) y piridina (2,64 g, 33,33 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) se agitó a -20 °C durante 20 min. A la mezcla se le añadió una solución de bromuro de bromoacetilo (5,61 g, 27,79 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojizo (0,99 g, 15 %).

15

Etapa 2) 3-(2-(3-fluorofenoxi)acetamido)crotonato de metilo

A una suspensión de K₂CO₃ (0,37 g, 2,68 mmol) en acetona (10 ml) se añadieron 3-fluorofenol (0,30 g, 2,68 mmol) y 3-(2-bromoacetamido)crotonato de metilo (0,76 g, 3,22 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y se enfrió a ta. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (40 ml), se lavó con salmuera (40 ml x 3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,50 g, 70 %).

20

25 Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-fluoro-4-morfolinoanilina (0,55 g, 2,80 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (40 ml) se añadió trimetilaluminio (2.0 ml, 4 mmol, 2 M en heptano) cuidadosamente en atmósfera de N₂ a ta. La mezcla se agitó a ta durante 30 min, seguido de la adición de una solución de 3-(2-(3-fluorofenoxi)acetamido)crotonato de metilo (0,75 g, 2,80 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 7 h más, después se inactivó con una cantidad adecuada de agua, y se lavó con salmuera dos veces. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,24 g, 62 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35

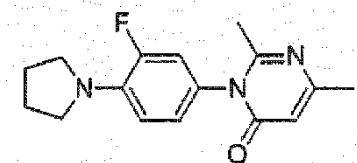
EM (IEN, ion pos.) m/z: 414,3 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3 H), 3,03-3,14 (m, 4 H), 3,85 (t, 4 H, J= 4,8 Hz), 4,67 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 6,45-6,49 (m, 1 H), 6,53-6,55 (m, 1 H), 6,64-6,68 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 3 H), 7,13-7,19 (m, 1 H).

40

Ejemplo 21

3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



45 Etapa 1) 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)pirrolidina

A una solución de pirrolidina (0,78 g, 11 mmol) en EtOAc (15 ml) y Et₃N (1,52 g, 15 mmol) se añadió 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (1,59 g, 10 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a ta durante una noche y se filtró. La torta

de filtro se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,60 g, 76 %).

Etapa 2) 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)anilina

5 A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil) pirrolidina (1,60 g, 7,62 mmol) en una mezcla de disolventes de CH₂Cl₂ (20 ml) y MeOH (20 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,16 g). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco
10 (1,20 g, 88 %).

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

15 A una solución de 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)anilina (0,50 g, 2,78 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trimetilaluminio (14 ml, 14 mmol, 1 M en heptano) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (480 mg, 3,06 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂(100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) =1:1) para
20 dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (300 mg, 38 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

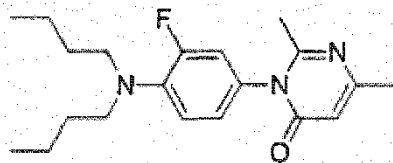
EM (IEN, ion pos.) m/z: 288,3 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,96-1,99 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,43-3,48 (m, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 6,71 (t, 1H, J= 8,8 Hz), 6,78-6,84 (m, 2 H).

25

Ejemplo 22

3-(4-(di-*n*-butilamino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



30

Etapa 1) *N,N*-di-*n*-butil-2-fluoro-4-nitroanilina

35 A una solución de 3,4-difluoronitrobenzoceno (3,18 g, 20 mmol) en DMSO (25 ml) se añadieron K₂CO₃ (6,08 g, 44 mmol) y di-*n*-butilamina (2,84 g, 22 mmol) con agitación. La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (80 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / CH₂Cl₂ (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,03 g, 75 %).

40

Etapa 2) *N*¹,*N*¹-di-*n*-butil-2-fluorobenceno-1,4-diamina

45 A una solución de *N,N*-di-*n*-butil-2-fluoro-4-nitroanilina (4,03 g, 15 mmol) en una mezcla de disolventes de CH₂Cl₂ (70 ml) y MeOH (20 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,40 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/CH₂Cl₂ (V / V) = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,32 g, 65 %).

50

Etapa 3) 3-(4-(di-*n*-butilamino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)

55 A una solución de *N*¹,*N*¹-di-*n*-butil-1-fluorobenceno-1,4-diamina (1,10 g, 4,62 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trimetilaluminio (23 ml, 23 mmol, 1 M en heptano) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (798 mg, 5,08 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 días, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂(100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 3:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (800 mg, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

60

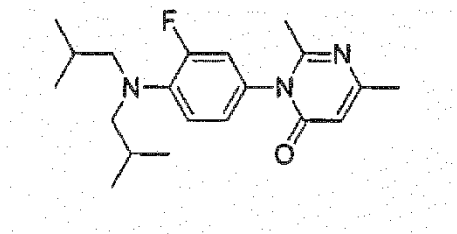
EM (IEN, ion pos.) m/z: 346,3 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (t, 6 H, J = 7,4 Hz), 1,26-1,36 (m, 4 H), 1,55 (t, 4 H, J =8,0 Hz), 2,20 (s, 3 H), 2,29

(s, 3 H), 3,21 (t, 4 H, $J=7,6$ Hz), 6,28 (s, 1H), 6,80-6,85 (m, 2 H), 6,38-6,93 (m, 1 H).

Ejemplo 23

5 3-(4-(diisobutilamino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



10 Etapa 1) 2-fluoro-*N,N*-diisobutil-4-nitroanilina

A una solución de 3,4-difluoronitrobenzoceno (1,59 g, 10 mmol) en DMSO (15 ml) se añadieron K_2CO_3 (3,04 g, 22 mmol) y diisobutilamina (1,42 g, 11 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a ta, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V/V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,80 g, 30 %).

20 Etapa 2) 2-fluoro-*N',N'*-diisobutilbenceno-1,4-diamina

A una solución de 2-fluoro-*N,N*-diisobutil-4-nitroanilina (0,8 g, 3 mmol) en una mezcla de disolventes de CH_2Cl_2 (15 ml) y MeOH (15 ml) se añadió el catalizador Pd/C (80 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,40 g, 56 %).

25 Etapa 3) 3-(4-(diisobutilamino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

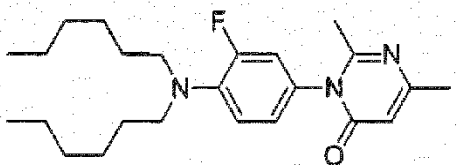
A una solución de 2-fluoro-*N',N'*-diisobutilbenceno-1,4-diamina (0,40 g, 1,68 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trimetilaluminio (8,4 ml, 8,4 mmol, 1 M en heptano) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (290 mg, 1,85 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (280 mg, 48 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 346,4 (M+1);

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,88-0,90 (m, 12 H), 1,87-1,94 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,00-3,10 (m, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 6,80-6,84 (m, 2 H), 6,95 (t, 1 H, $J=12,9$ Hz).

40 Ejemplo 24

3-(4-(di-*n*-hexilamino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



45 Etapa 1) 2-fluoro-*N,N*-di-*n*-hexil-4-nitroanilina

A una solución de 3,4-difluoronitrobenzoceno (1,59 g, 10 mmol) en DMSO (15 ml) se añadieron K_2CO_3 (3,04 g, 22 mmol) y di-*n*-hexilamina (2,04 g, 11 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a ta, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / CH_2Cl_2 (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,79 g, 86 %).

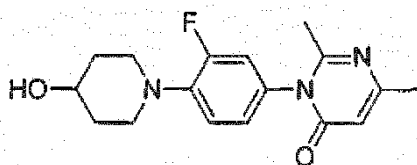
Etapa 2) 2-fluoro-*N,N'*-di-*n*-hexilbenceno-1,4-diamina

A una solución de 2-fluoro-*N,N'*-di-*n*-hexil-4-nitroanilina (2,79 g, 8,64 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,28 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V)= 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,60 g, 63 %).

Etapa 3) 3-(4-(di-*n*-hexilamino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

A una solución de 2-fluoro-*N,N'*-di-*n*-hexil benceno-1,4-diamina (0,58 g, 1,97 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trimetilaluminio (9,9 ml, 19,8 mmol, 2 M en heptano) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (341 mg, 2,17 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂(100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (500 mg, 63 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 402,3 (M+1);
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (t, 6 H, J= 7,0 Hz), 1,31 (t, 12 H, J = 7,8 Hz), 1,55 (t, 4 H, J= 7,2 Hz), 2,20 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,18-3,21 (m, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 6,79-6,82 (m, 2 H), 6,84-6,92 (m, 1 H).

Ejemplo 26

3-(3-fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

Etapa 1) 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ol

A una solución de piperidin-4-ol (11,11 g, 0,11 mol) y Et₃N (12,14 g, 0,12 mol) en EtOAc (500 ml) se añadió 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (15,91 g, 0,10 mol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h, y se lavó con agua (200 ml x 4). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (19,35 g, 80 %).

Etapa 2) 1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-ol

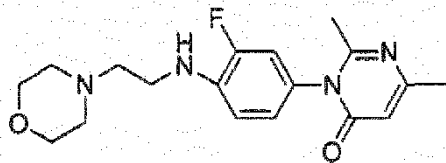
A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil) piperidin-4-ol (2,67 g, 11 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió el catalizador Pd/C (1,00 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante 6 h, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto (2,50 g) para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

A una solución de 1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-4-ol (1,68 g, 8,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trimetilaluminio (32 ml, 64 mmol, 2 M en heptano) cuidadosamente en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a ta durante 30 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (1,40 g, 8,90 mol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h más, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,25 g, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 318,2 (M+1);
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,74-1,77 (m, 2 H), 2,02-2,05 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,85-2,99 (m, 2 H), 3,36-3,48 (m, 2 H), 3,84-3,92 (m, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 6,90 (d, 1 H, J= 1,2 Hz), 7,05 (t, 1H, J= 0,8 Hz).

Ejemplo 27

3-(3-fluoro-4-((2-morfolinoetil)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) 2-morfolinoacetnitrilo

10 A una suspensión de K_2CO_3 (6,50 g, 47 mmol) y morfolina (3,75 g, 43 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió 2-bromoacetnitrilo (5,16 g, 43 mmol) en una porción bajo la protección de N_2 en un baño de hielo. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,41 g, 100 %).

Etapa 2) 2-morfolinoetanamina

15

A THF anhidro (35 ml) se añadió $LiAlH_4$ (3,19 g, 84 mmol) en una porción en un baño de hielo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, y una solución de 2-morfolinoacetnitrilo (3,50 g, 28 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota. Tras finalizar la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml), se filtró y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,62 g, 72 %).

20

Etapa 3) 2-fluoro-*N*-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina

25

Una solución de 2-morfolinoetanamina (0,90 g, 6,91 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (1,10 g, 6,91 mmol) y Et_3N (1,40 g, 13,82 mmol) en EtOAc (10 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 24 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,57 g, 84 %).

Etapa 4) 2-fluoro-*N*'-(2-morfolinoetil)benzoceno-1,4-diamina

30

A una solución de 2-fluoro-*N*'-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina (0,60 g, 2,23 mmol) en THF (8.0 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,03 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante una noche, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,50 g, 94 %).

35

Etapa 5) 3-(3-fluoro-4-((2-morfolinoetil)amino)fenil)-2,6-dimetil pirimidin-4(3H)-ona

40

A una solución de 2-fluoro-*N*'-(2-morfolinoetil)benzoceno-1,4-diamina (0,50 g, 2,09 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trimetilaluminio (3.2 ml, 6,40 mmol, 2 M en tolueno) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (0,65 g, 4,13 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 36 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / MeOH (V / V) = 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,50 g, 24 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45

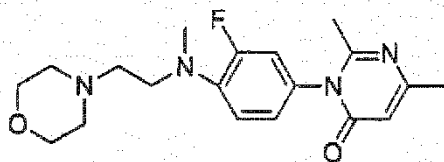
EM (IEN, ion pos.) m/z: 347,2 (M+1);

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,08 (s, 3 H), 2,18 (m, 3 H), 2,43 (s, 4 H), 2,57 (s, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3,58 (t, 4H, $J=4,32$ Hz), 5,52 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 6,79-6,83 (m, 1 H), 6,91-6,93 (m, 1 H), 7,08-7,12 (m, 1 H).

50

Ejemplo 28

3-(3-fluoro-4-((2-morfolinoetil)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



5

A una suspensión de 3-(3-fluoro-4-((2-morfolinoetil)amino)fenil)-2,6-dimetil pirimidin-4(3H)-ona (0,24 g, 0,69 mmol) y K_2CO_3 (0,48 g, 3,47 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió CH_3I (0,30 g, 2,11 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 36 h, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / MeOH (V / V) = 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 20 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

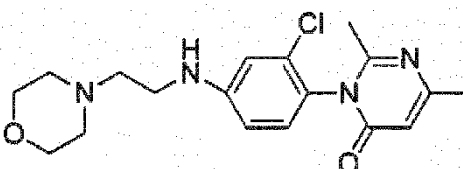
EM (IEN, ion pos.) m/z: 361,2 (M+1);

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,26 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,62 (m, 4 H), 3,48 (m, 2 H), 3,69-3,74 (m, 2 H), 4,00 (m, 4 H), 6,17 (s, 1 H), 6,755-6,84 (m, 2 H), 7,03 (m, 1 H).

15

Ejemplo 29

3-(2-cloro-4-((2-morfolinoetil)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



20

Etapa 1) 3-cloro-N-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina

Una suspensión de 2-morfolinoetanamina (5,34 g, 41 mmol), 2,4-dicloro-1-nitrobenzoceno (7,87 g, 41 mmol) y Cs_2CO_3 (26,73 g, 82 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 6 h en atmósfera de N_2 , después se enfrió a ta, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,90 g, 50 %).

25

Etapa 2) 3-cloro-N'-(2-morfolinoetil)benzoceno-1,4-diamina

A una solución de 3-cloro-N-(2-morfolinoetil)-4-nitroanilina (3,50 g, 12,25 mmol) en EtOAc (60 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,73 g). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante una noche, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto de la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-((2-morfolinoetil)amino)fenil)-2,6-dimetil pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-cloro-N-(2-morfolinoetil) benzoceno-1,4-diamina (0,70 g, 1,93 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trimetilaluminio (6,8 ml, 13,6 mmol, 2 M en tolueno) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (0,43 g, 2,74 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h más, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / MeOH (V/V) = 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,33 g, 47 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40

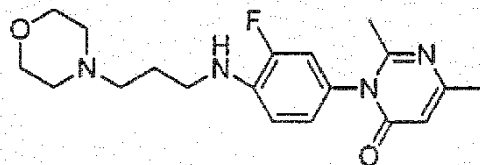
EM (IEN, ion pos.) m/z: 363,1 (M+1);

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,17 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,42-2,43 (m, 4 H), 2,50-2,64 (m, 2 H), 3,09-3,13 (m, 2 H), 3,59-3,63 (m, 4 H), 4,55-4,57 (t, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,76-6,81 (m, 1 H), 6,80-6,81 (m, 1 H), 6,89-6,91 (m, 1 H).

45

Ejemplo 30

3-(3-fluoro-4-((3-morfolinopropil)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) 4-(3-cloropropil)morfolina

10 A una suspensión de 1-bromo-3-cloropropano (0,79 g, 5,00 mmol) y K_2CO_3 (1,38 g, 10,00 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió una solución de morfolina (0,44 g, 5,05 mmol) en EtOAc (20 ml) gota a gota a ta en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto de la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2) 2-fluoro-*N*'-(3-morfolinopropil)-4-nitroanilina

15

A una suspensión de 4-(3-cloropropil) morfolina (1,64 g, 10 mmol) y K_2CO_3 (4,14 g, 30 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 2-fluoro-4-nitroanilina (1,56 g, 10 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 24 h, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,78 g, 63 %).

20

Etapa 3) 2-fluoro-*N*'-(3-morfolinopropil)benzeno-1,4-diamina

25 A una solución de 2-fluoro-*N*'-(3-morfolinopropil)-4-nitroanilina (1,78 g, 6,28 mmol) en una mezcla de disolventes de EtOAc (15 ml) y MeOH (15 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,30 g). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante 2 h, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto de la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Etapa 4) 3-(3-fluoro-4-((3-morfolinopropil)amino)fenil)-2,6-dimetil pirimidin-4(3H)-ona

30 A una solución de 2-fluoro-*N*'-(3-morfolinopropil)benzeno-1,4-diamina (1,60 g, 6,23 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió trimetilaluminio (22 ml, 44 mmol, 2 M en tolueno) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (1,98 g, 12,59 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La reacción se agitó a ta durante la noche, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,60 g, 27 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35

EM (IEN, ion pos.) m/z : 361,2 (M+1);

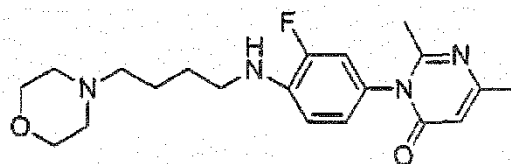
40 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,85-1,88 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,49 (m, 4 H), 2,53-2,56 (t, 2 H), 3,20-3,31 (m, 2 H), 3,75-3,77 (t, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 6,70-6,74 (t, 1 H), 6,81-6,84 (m, 2 H).

40

Ejemplo 31

3-(3-fluoro-4-((4-morfolinobutil)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

45



Etapa 1) 4-morfolinobutanonitrilo

50 A una suspensión de K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmol) y morfolina (4,35 g, 50 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió 4-bromobutanonitrilo (7,40 g, 50 mmol) gota a gota a ta en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a ta durante 6 h, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (7,26 g, 94,2 %).

Etapa 2) 4-morfolinobutan-1-amina

A THF anhidro (70 ml) se añadió LiAlH₄ (5,37 g, 142 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, y una solución de 4-morfolinobutanonitrilo (7,26 g, 47 mmol) en THF anhidro (40 ml) se añadió gota a gota. Tras finalizar la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto de la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3) 2-fluoro-*N*'-(4-morfolinobutil)-4-nitroanilina

Una suspensión de 4-morfolinobutan-1-amina (0,63 g, 4,00 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (0,64 g, 4,00 mmol) y K₂CO₃ (1,10 g, 8,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a ta durante 19 h en atmósfera de N₂, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto de la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4) 2-fluoro-*N*'-(4-morfolinobutil)benzoceno-1,4-diamina

A una solución de 2-fluoro-*N*'-(4-morfolinobutil)-4-nitroanilina (1,19 g, 4,00 mmol) en una mezcla de disolventes de EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,30 g). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante 2 h, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / MeOH (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,07 g, 100 %).

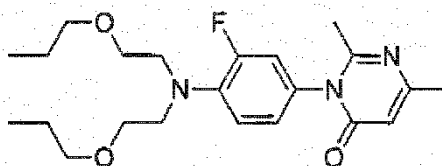
Etapa 5) 3-(3-fluoro-4-((4-morfolinobutil)amino)fenil)-2,6-dimetil pirimidin-4(3*H*)-ona

A una solución de 2-fluoro-*N*'-(4-morfolinobutil) benzoceno-1,4-diamina (1,07 g, 4,00 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió trimetilaluminio (14 ml, 28 mmol, 2 M en tolueno) lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (1,30 g, 8,27 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂(50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 2: 1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,26 g, 17 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 375,2 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,63-1,74 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,39-2,43 (t, 2 H), 2,47 (t, 4 H), 3,19-3,22 (m, 2 H), 3,73-3,75 (t, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 6,72-6,76 (t, 1 H), 6,81-6,83 (d, 2 H).

Ejemplo 32

3-(4-(bis(2-propoxietil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-onaEtapa 1) *tert*-butil bis(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 2,2'-azanediidietanol (4,21 g, 40 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió una solución de Boc₂O (9,60 g, 44 mmol) en acetonitrilo (50 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3,5 h, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,20 g, 100 %).

Etapa 2) bis(2-propoxietil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de bis(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (8,20 g, 40 mmol) en hexano (30 ml) se añadió una solución de NaOH (8,00 g, 200 mmol) en agua (30 ml), 1-bromopropano (9,84 g, 80 mmol) y TBAB (1,00 g) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a ta y se vertió sobre CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,78 g, 15 %).

Etapa 3) bis(2-propoxietil)amina

A una solución de HCl en EtOAc (15 ml, 30 mmol, 2 M) se añadió bis(2-propoxietil)carbamato de *tert*-butilo (1,78 g,

6,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,16 g, 100 %).

Etapa 4) 2-fluoro-4-nitro-*N,N*-bis(2-propoxietil)anilina

5 A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (2,94 g, 18,45 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron Et₃N (3,11 g, 30,75 mmol) y *bis*(2-propoxietil)amina (1,16 g, 6,15 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a ta y se vertió sobre CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V)= 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,47 g, 73 %).

Etapa 5) 2-fluoro-*N',N'*-bis(2-propoxietil)benzoceno-1,4-diamina

15 A una solución de 2-fluoro-4-nitro-*N,N*-bis(2-propoxietil) anilina (1,47 g, 4,48 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,15 g). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V)= 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite negruzco (0,50 g, 34 %).

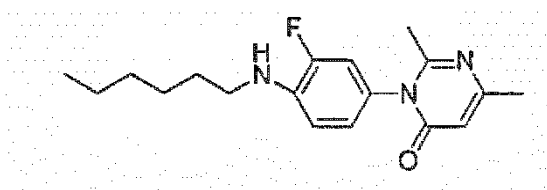
20 Etapa 6) 3-(4-(*bis*(2-propoxietil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetil pirimidin-4(3*H*)-ona

A una solución de 2-fluoro-*N',N'*-bis(2-propoxietil) benzoceno-1,4-diamina (0,50 g, 1,68 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió trimetilaluminio (3,4 ml, 6,8 mmol, 2 M en tolueno) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (0,32 g, 2,02 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂(50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,53 g, 78 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 406,2 (M+1);
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,83 (t, 6 H, J = 7,4 Hz), 1,42-1,51 (m, 4 H), 2,38 (t, 3 H, J=4,4 Hz), 2,50-2,51 (m, 3 H), 3,32 (t, 4 H, J = 6,5 Hz), 3,50-3,54 (m, 8 H), 6,53 (s, 1 H), 7,07-7,09 (m, 1 H), 7,15 (t, 1H, J= 9,2 Hz), 7,20-7,24 (m, 1 H).

35 **Ejemplo 33**

3-(3-fluoro-4-(hexilamino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona



40 Etapa 1) 2-fluoro-*N*-hexil-4-nitroanilina

A una solución de 3,4-difluoronitrobenzoceno (3,18 g, 20 mmol) en EtOAc (50 ml) se añadieron Et₃N (2,43 g, 24 mmol) y hexan-1-amina (2,02 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,37 g, 91 %).

Etapa 2) 2-fluoro-*N'*-hexilbenzoceno-1,4-diamina

50 A una solución de 2-fluoro-*N*-hexil-4-nitroanilina (4,37 g, 18,2 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,50 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite negruzco (3,36 g, 88 %).

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-(hexilamino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

55 A una solución de 2-fluoro-*N'*-hexilbenzoceno-1,4-diamina (3,36 g, 16 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trimetilaluminio (40 ml, 80 mmol, 2 M en tolueno) lentamente. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (3,02 g, 19,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂(150 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se

60

concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,57 g, 31 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

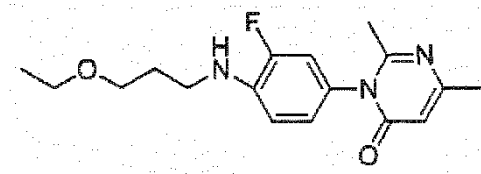
EM (IEN, ion pos.) m/z: 318,2 (M+1);

- 5 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 0,92 (t, 3 H, J = 7,0 Hz), 1,17 (t, 1 H, J = 7,1 Hz), 1,35-1,37 (m, 4 H), 1,63-1,70 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,22 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 3,30-3,31 (m, 3 H), 3,58-3,63 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,89 (t, 1 H, 8,7 Hz), 7,00-7,07 (m, 2 H).

Ejemplo 34

10

3-(4-((3-etoxipropil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



- 15 Etapa 1) *N*-(3-etoxipropil)-2-fluoro-4-nitroanilina

A una solución de 3,4-difluoronitrobenzoceno (6,36 g, 40 mmol) en EtOAc (60 ml) se añadieron Et₃N (12,14 g, 120 mmol) y 3-etoxipropan-1-amina (4,54 g, 44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8,68 g, 90 %).

20

Etapa 2) *N*¹-(3-etoxipropil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina

A una solución de *N*-(3-etoxipropil)-2-fluoro-4-nitroanilina (8,68 g, 36 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,87 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite negruzco (5,52 g, 72 %).

25

Etapa 3) 3-(4-((3-etoxipropil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetil pirimidin-4(3H)-ona

30

A una solución de *N*¹-(3-etoxipropil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina (5,52 g, 26 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió trimetilaluminio (52 ml, 104 mmol, 2 M en tolueno) lentamente. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (4,87 g, 31 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,22 g, 27 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35

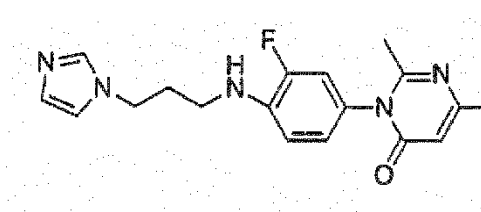
EM (IEN, ion pos.) m/z: 320,2 (M+1);

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (t, 3 H, J = 7,0 Hz), 1,91-1,97 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,26-3,33 (m, 2 H), 3,47-3,52 (m, 2 H), 3,55-3,61 (m, 2 H), 4,74 (s a, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 6,75 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,82 (d, 2 H, J = 9,3 Hz).

Ejemplo 35

45

3-(4-((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



- 50 Etapa 1) 1-(3-cloropropil)-1H-imidazol

THF (25 ml) anhidro se enfrió en un baño de hielo. Después, NaH (1,40 g, 35 mmol, 60 %) se añadió al THF en una porción, la mezcla se agitó a ta durante 30 min y se enfriada en un baño de hielo. A continuación se añadió una solución de 1 H-imidazol (2,00 g, 30 mmol) en THF anhidro (6 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó

después a ta y se agitó a ta durante 1,5 h. A la mezcla se le añadió 1-bromo-3-cloropropano (4,60 g, 30 mmol) gota a gota, y se agitó a ta durante una noche. A la mezcla resultante se añadió MeOH (5 ml) en una porción. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / MeOH (V / V) = 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,10 g, 73 %).

Etapa 2) *N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-fluoro-4-nitroanilina

A una solución de 1-(3-cloropropil)-1*H*-imidazol (1,90 g, 13,14 mmol), carbonato de cesio (4,28 g, 13,14 mmol) y una cantidad catalítica de KI en DMF (30 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió 2-fluoro-4-nitroanilina (1,38 g, 8,84 mmol) en una porción. Al final de la adición, la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 36 h más. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / MeOH (V / V) = 15:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,85 g, 82 %).

Etapa 3) *N*'-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina

A una solución de *N*-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-fluoro-4-nitroanilina (1,20 g, 4,54 mmol) en THF (20 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,30 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,00 g, 94 %).

Etapa 4) 3-(4-((3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetil-pirimidin-4(3*H*)-ona

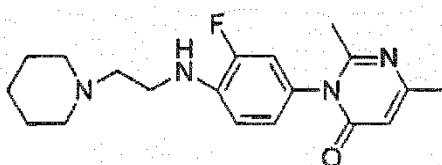
A una solución de *N*'-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina (1,00 g, 4,27 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió trimetilaluminio (16,4 ml, 32,8 mmol, 2 M en tolueno) lentamente. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (1,00 g, 6,36 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / MeOH (V / V) = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,22 g, 15 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 342,2 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,01 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,07 (t, 2 H, *J* = 6,6 Hz), 4,07 (t, 2 H, *J* = 7,0 Hz), 6,19 (s, 1 H), 6,69-6,74 (m, 1 H), 6,89-6,91 (m, 2 H), 7,07-7,11 (m, 1 H), 7,20-7,21 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H).

Ejemplo 36

3-(3-fluoro-4-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona



Etapa 1) 2-fluoro-4-nitro-*N*-(2-(piperidin-1-il)etil)anilina

A una suspensión de 2-(piperidin-1-il) etanamina (0,90 g, 7,02 mmol) y K₂CO₃ (0,97 g, 7,02 mmol) en acetona (30 ml) se añadió 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (1,11 g, 6,98 mmol) en una porción en un baño de hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2) 2-fluoro-*N*'-(2-(piperidin-1-il)etil)benzoceno-1,4-diamina

A una solución de 2-fluoro-4-nitro-*N*-(2-(piperidin-1-il)etil)anilina (1,87 g, 7,00 mmol) en THF (20 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,50 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / MeOH (V / V) = 15: 1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,50 g, 90 %).

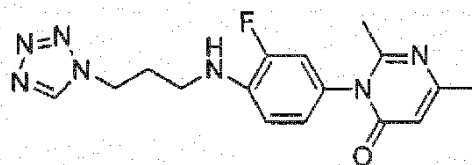
Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 2-fluoro-N¹-(2-(piperidin-1-il)etil)benzeno-1,4-diamina (1,00 g, 4,21 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió trimetilaluminio (6.3 ml, 12,6 mmol, 2 M en tolueno) lentamente. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (1,6 g, 10,18 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / MeOH (V / V) = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,07 g, 5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 345,3 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,43 (s, 2 H), 1,57 (s, 4 H), 2,08 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,45 (m, 4 H), 2,60 (m, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 6,81-6,86 (m, 1 H), 6,92-6,95 (m, 1 H), 7,10-7,13 (m, 1 H).

15 **Ejemplo 37**

3-(4-((3-(1H-tetrazol-1-il)propil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



20

Etapa 1) 1-(3-cloropropil)-1H-tetrazol

A DMF anhidra (25 ml) se añadió NaH (0,70 g, 17,50 mmol, 60 %) en una porción en un baño de hielo, y la mezcla se calentó a ta y se agitó a ta durante 30 min. Después, una solución de 1H-tetrazol (1,00 g, 14,28 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se añadió gota a gota a la mezcla enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó después a ta y se agitó durante 1,5 h seguido de la adición gota a gota de 1-bromo-3-cloropropano (2,35 g, 14,93 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante una noche, MeOH (1 ml) se añadió en una porción, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Etapa 2) N-(3-(1H-tetrazol-1-il)propil)-2-fluoro-4-nitroanilina

A una mezcla de 1-(3-cloropropil)-1H-tetrazol (2,10 g, 14,33 mmol), carbonato de cesio (4,66 g, 14,33 mmol) y una cantidad catalítica de KI en DMF (30 ml) en un baño de hielo se añadió 2-fluoro-4-nitroanilina (1,50 g, 9,61 mmol) en una porción. Después de la mezcla se calentó a reflujo durante 35 h, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,36 g, 10 %).

40

Etapa 3) N¹-(3-(1H-tetrazol-1-il)propil)-1-fluorobenceno-1,4-diamina

A una solución de N-(3-(1H-tetrazol-1-il)propil)-2-fluoro-4-nitroanilina (0,36 g, 1,35 mmol) en THF (10 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,12 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (0,20 g, 63 %).

45

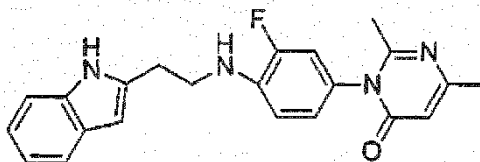
Etapa 4) 3-(4-((3-(1H-tetrazol-1-il)propil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de N¹-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina (0,20 g, 0,85 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trimetilaluminio (1.3 ml, 2,6 mmol, 2 M en tolueno) lentamente. La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h, seguido por la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (0,20 g, 1,27 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 24 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,16 g, 55 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55

EM (IEN, ion pos.) m/z: 344,1 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,08 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,24 (m, 2 H), 3,18 (t, 2 H, J = 6,60 Hz), 4,83 (t, 2H, J = 6,96 Hz), 6,20 (s, 1 H), 6,74-6,78 (m, 1 H), 6,89-6,91 (m, 1 H), 7,08-7,12 (m, 1 H), 8,97 (s, 1 H).

60

Ejemplo 383-(4-((2-(1*H*-indol-2-il)etil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

5

Etapa 1) *N*-(2-(1*H*-indol-2-il)etil)-2-fluoro-4-nitroanilina

10 A una suspensión de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (1,59 g, 10 mmol) y K₂CO₃ (6,90 g, 50 mmol) en DCM (40 ml) se añadió 2-(1*H*-indol-2-il)etanamina (1,96 g, 10 mmol) en una porción en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a ta durante 24 h. La mezcla después se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,32 g, 78 %).

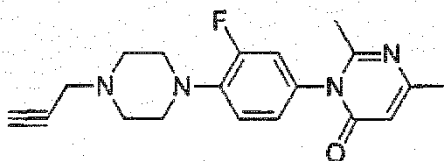
15 Etapa 2) *N*'-(2-(1*H*-indol-2-il)etil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina

20 Una mezcla de *N*-(2-(1*H*-indol-2-il)etil)-2-fluoro-4-nitroanilina (2,32 g, 7,75 mmol) y Pd/C (0,60 g) en una mezcla de disolventes de EtOAc (25 ml) y MeOH (25 ml) se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró a continuación, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3) 3-(4-((2-(1*H*-indol-2-il)etil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

25 A una solución de *N*'-(2-(1*H*-indol-2-il)etil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina (2,09 g, 7,76 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió trimetilaluminio (19,4 ml, 38,8 mmol, 2 M en tolueno) lentamente. La mezcla se agitó a ta durante 1 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (2,44 g, 15,52 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a ta durante 72 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,95 g, 33 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 377,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,18 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,10-3,14 (m, 2 H), 3,48-3,53 (m, 2 H), 4,21-4,22 (m, 1 H),
 35 6,28 (s, 1 H), 6,74-6,81 (m, 3 H), 7,03-7,04 (d, 1 H), 7,11-7,15 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,35-7,37 (m, 1 H), 7,60-7,62 (d, 1 H).

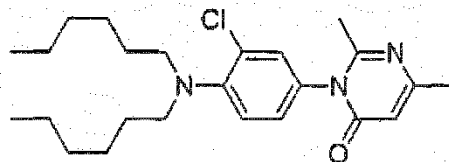
Ejemplo 3940 3-(3-fluoro-4-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

45 A una suspensión de 3-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona (0,30 g, 1,00 mmol) y K₂CO₃ (0,69 g, 5,00 mmol) en CH₃CN (15 ml) se añadió 3-bromoprop-1-ino (0,12 g, 1,01 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 36 h. La mezcla se filtró a continuación, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 44 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50 EM (IEN, ion pos.) m/z: 341,3 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,18 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,29 (s, 1 H), 2,76-2,78 (t, 4 H), 3,17-3,38 (m, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 6,28 (s, 1 H), 6,89-6,92 (m, 2 H), 7,03-7,05 (m, 1 H).

Ejemplo 40

3-(3-cloro-4-(dihexilamino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) 2-cloro-*N,N*-dihexil-4-nitroanilina

A una solución de 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenzono (17,55 g, 0.10 mol) en DMF (100 ml) se añadieron K_2CO_3 (27,64 g, 0.20 mol) y dihexilamina (18,54 g, 0.10 mol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 72 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró a 50 ml. La solución resultante se vertió en 150 ml de DCM y se lavó con agua (150 ml x 3) y salmuera (150 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (23,64 g, 69 %).

15

Etapa 2) 2-cloro-*N,N'*-dihexilbenceno-1,4-diamina

Una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml), agua (50 ml) y polvo de hierro (5,58 g, 100 mmol) se agitó a 65 °C durante 15 min. La capa acuosa de la mezcla se eliminó por vertido, y una solución de 2-cloro-*N,N*-dihexil-4-nitroanilina (3,41 g, 10 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió al polvo de hierro procesado anterior. La mezcla se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico y se agitó a 65 °C durante 45 min. Después, la mezcla se enfrió a ta, el pH se ajustó a 10 con Et_3N y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 150 ml de DCM. La solución se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,00 g, 97 %).

25

Etapa 3) *N*-(3-cloro-4-(dihexilamino)fenil)-3-oxobutanamida

A una solución de 2-cloro-*N,N'*-dihexilbenceno-1,4-diamina (3,11 g, 10 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió acetil ceteno (1,68 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite negruzco (3,94 g, 100 %).

30

Etapa 4) (*Z*)-3-amino-*N*-(3-cloro-4-(dihexilamino)fenil)but-2-enamida

Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-(dihexilamino)fenil)-3-oxobutanamida (3,94 g, 10 mmol), MeOH (50 ml) y amoníaco (50 ml) se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color negro (3,94 g, 100 %).

35

Etapa 5) 3-(3-cloro-4-(dihexilamino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de (*Z*)-3-amino-*N*-(3-cloro-4-(dihexilamino)fenil)but-2-enamida (3,94 g, 10 mmol) y ortoacetato de trietilo (80 ml) se agitó a 150 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,36 g, 33 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

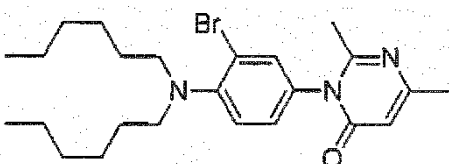
45

EM (IEN, ion pos.) m/z : 418,3 (M+1);RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,83-0,89 (m, 6 H), 1,24-1,31 (m, 12 H), 1,46-1,51 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,08-3,12 (m, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 6,98-7,01 (m, 1 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,19 (d, 1 H, $J=2,5$ Hz).

50

Ejemplo 41

3-(3-bromo-4-(dihexilamino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzeno

A una mezcla de 2-fluoro-5-nitroanilina (9,45 g, 60,5 mmol) y CuBr_2 (16,22 g, 72,6 mmol) en CH_3CN (200 ml) se añadió nitrito de *tert*-butilo (10,8 ml, 90,1 mmol) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se vertió sobre 200 ml de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico diluido (150 ml x 2, 2M), agua (150 ml) y salmuera (150 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2) 2-bromo-*N,N*-dihexil-4-nitroanilina

A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzeno (13,30 g, 60,5 mmol) en DMF (100 ml) se añadieron K_2CO_3 (16,78 g, 121 mmol) y dihexilamina (11,22 g, 60,5 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró a 30 ml. La solución resultante se vertió en 150 ml de DCM y se lavó con agua (150 ml x 3) y salmuera (150 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE /EtOAc (V / V) = 10: 1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (9,28 g, 40 %).

Etapa 3) 2-bromo-*N',N'*-dihexilbenzeno-1,4-diamina

Una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (4,0 ml), agua (100 ml) y polvo de hierro (13,44 g, 241 mmol) se agitó a 65 °C durante 15 min. La capa acuosa de la mezcla se eliminó por vertido, y una solución de 2-bromo-*N,N*-dihexil-4-nitroanilina (9,28 g, 24,1 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió al polvo de hierro procesado anterior. La mezcla se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico y se agitó a 65 °C durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a ta, el pH se ajustó a 10 con Et_3N y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 150 ml de DCM y la solución se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,40 g, 51 %).

Etapa 4) *N*-(3-bromo-4-(dihexilamino)fenil)-3-oxobutanamida

A una solución de 2-bromo-*N',N'*-dihexilbenzeno-1,4-diamina (4,40 g, 12,4 mmol) en EtOAc (120 ml) se añadió acetil ceteno (1,57 g, 18,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,10 g, 94 %).

Etapa 5) (2)-3-amino-*N*-(3-bromo-4-(dihexilamino)fenil)but-2-enamida

Una mezcla de *N*-(3-bromo-4-(dihexilamino)fenil)-3-oxobutanamida (5,10 g, 11,6 mmol), MeOH (60 ml) y amoniaco (60 ml) se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color negro (5,10 g, 100 %).

Etapa 6) 3-(3-bromo-4-(dihexilamino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

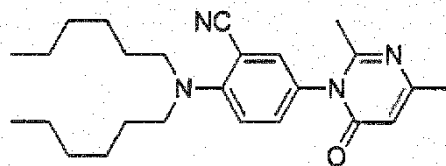
Una mezcla de (*Z*)-3-amino-*N*-(3-bromo-4-(dihexilamino)fenil)but-2-enamida (5,10 g, 11,6 mmol) y ortoacetato de trietilo (100 ml) se agitó a 150 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,74 g, 33 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z : 464,3 (M+1);

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,81-0,84 (m, 6 H), 1,22-1,25 (m, 12 H), 1,40-1,42 (m, 4 H), 2,01 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,02-3,07 (m, 4 H), 6,23 (s, 1 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 7,61 (d, 1 H, $J=2,32$ Hz).

Ejemplo 42

2-(dihexilamino)-5-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)benzonitrilo



Etapa 1) 2-ciano-*N,N*-dihexil-4-nitroanilina

A una solución de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (1,83 g, 10,0 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadieron K₂CO₃ (2,76 g, 20,0 mmol) y dihexilamina (1,85 g, 9,98 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 40 h. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en 100 ml de DCM y se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 125:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,89 g, 87 %).

Etapa 2) 2-ciano-*N',N'*-dihexil benceno-1,4-diamina

Una mezcla de 2-ciano-*N,N*-dihexil-4-nitroanilina (2,89 g, 8,72 mmol) y Pd/C (0,30 g) en MeOH (30 ml) bajo H₂ se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,55 g, 59 %).

Etapa 3) *N*-(3-ciano-4-(dihexilamino)fenil)-3-oxobutanamida

A una solución de 2-ciano-*N',N'*-dihexilbenceno-1,4-diamina (1,55 g, 5,14 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió acetil ceteno (0,52 g, 6,19 mmol) con agitación y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,47 g, 74 %).

Etapa 4) (*Z*)-3-amino-*N*-(3-ciano-4-(dihexilamino)fenil)but-2-enamida

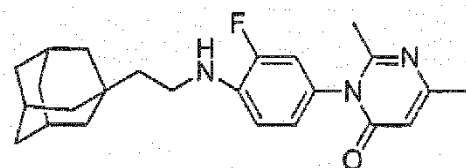
Una mezcla de *N*-(3-ciano-4-(dihexilamino)fenil)-3-oxobutanamida (1,47 g, 3,81 mmol), MeOH (15 ml) y amoniaco (15 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color negro (1,30 g, 88 %).

Etapa 5) 2-(dihexilamino)-5-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1 (*6H*)-il)benzonitrilo

Una mezcla de (*Z*)-3-amino-*N*-(3-ciano-4-(dihexilamino)fenil)but-2-enamida (1,30 g, 3,38 mmol) y ortoacetato de trietilo (30 ml) se agitó a 150 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 50:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (60 mg, 4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 409,3 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88-0,91 (m, 6 H), 1,26-1,36 (m, 12 H), 1,63-1,67 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,43 (t, 4 H, *J* = 7,8 Hz), 6,28 (s, 1 H), 6,90 (d, 1 H, *J* = 9,16 Hz), 7,14 (dd, 1 H, *J*₁ = 2,68 Hz, *J*₂ = 9,12 Hz), 7,29 (d, 1 H, *J* = 2,64 Hz).

Ejemplo 433-(4-((2-(adamantan-1-il)etil)amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(*3H*)-onaEtapa 1) *N*-(2-(adamantan-1-il)etil)-2-fluoro-4-nitroanilina

A una solución de 2-fluoro-4-nitroanilina (2,34 g, 15,0 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron K₂CO₃ (4,2 g, 30,4 mmol), KI (0,5 g, 3,01 mmol) y 1-(2-bromoetil) adamantano (3,65 g, 15,0 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 12 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se diluyó con 150 ml de DCM y se lavó con agua (50 ml x 3) y salmuera (150 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (477 mg, 10 %).

Etapa 2) *N'*-(2-(adamantan-1-il)etil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina

A una mezcla de agua (50 ml) y polvo de hierro (0,88 g, 15,8 mmol) a 65 °C se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa de la mezcla se eliminó por vertido, y una solución de *N*-(2-(adamantan-1-il)etil)-2-fluoro-4-nitroanilina (0,5 g, 1,57 mmol) en MeOH (50 ml)

se añadió al polvo de hierro anteriormente procesado. La mezcla se agitó adicionalmente a 65 °C durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (382 mg, 84 %).

5

Etapa 3) *N*-(4-((2-(adamantan-1-il)etil)amino)-3-fluorofenil)-3-oxobutan amida

A una solución de *N*¹-(2-(adamantan-1-il)etil)-2-fluorobenceno-1,4-diamina (0,38 g, 1,32 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió acetil ceteno (0,22 g, 2,62 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V/V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (317 mg, 64 %).

10

Etapa 4) (*Z*)-*N*-(4-((2-(adamantan-1-il)etil)amino)-3-fluorofenil)-3-amino but-2-enamida

Una mezcla de *N*-(4-((2-(adamantan-1-il)etil)amino)-3-fluorofenil)-3-oxobutanamida (0,31 g, 0,83 mmol), MeOH (10 ml) y amoniaco (10 ml) se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

Etapa 5) 3-(4-((2-(adamantan-1-il) etil) amino)-3-fluorofenil)-2,6-dimetil-pirimidin-4(3*H*)-ona

20

Una mezcla de (*Z*)-*N*-(4-((2-(adamantan-1-il)etil)amino)-3-fluorofenil)-3-aminobut-2-enamida (0,31 g, 0,83 mmol) y trietil ortoacetato (20 ml) se agitó a 150 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (10 mg, 3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

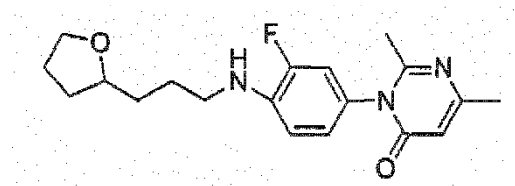
25

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 396,2 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,57 (d, 2 H), 1,58 (m, 6 H), 1,98 (m, 6 H), 2,22 (m, 6 H), 2,28 (s, 3 H), 3,17 (d, 2 H), 3,97 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 6,74-6,83 (m, 3 H).

30 Ejemplo 44

3-(3-fluoro-4-((3-(tetrahydrofurano-2-il)propil)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona



35

Etapa 1) ácido 3-(tetrahydrofurano-2-il)propanoico

Una mezcla de ácido 3-(furan-2-il)propanoico (11,0 g, 80,0 mmol) y Pd/C (1,1 g, 10 %) en MeOH (110 ml) se agitó a 60 °C con 30 bar de H₂ durante una noche. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Etapa 2) 3-(tetrahydrofurano-2-il)propan-1-ol

A una solución de ácido 3-(tetrahydrofurano-2-il) propanoico (11,5 g, 80,0 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió borano (160 ml, 160 mmol, 1 mol/l en THF) gota a gota en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

Etapa 3) 2-(3-cloropropil)tetrahydrofurano

50

A 3-(tetrahydrofurano-2-il) propan-1-ol (3,90 g, 30,0 mmol) se añadió diclorosulfóxido (15 ml) gota a gota en atmósfera de N₂ y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 h. A continuación se enfrió a ta y se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

Etapa 4) 2-fluoro-4-nitro-*N*-(3-(tetrahydrofurano-2-il)propil)anilina

A una mezcla de 2-fluoro-4-nitroanilina (7,02 g, 45,0 mmol), Cs₂CO₃ (29,3 g, 90,0 mmol), KI (16,6 g, 100 mmol) y

60

DMF (100 ml) se añadió 2-(3-cloropropil)tetrahydrofurano (7,43 g, 50,0 mmol) gota a gota en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 140 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V/V) = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,74 g, 31 %).

Etapa 5) 2-fluoro-*N*'-(3-(tetrahydrofurano-2-il)propil)benceno-1,4-diamina

Una mezcla de 2-fluoro-4-nitro-*N*'-(3-(tetrahydrofurano-2-il)propil)anilina (480 mg, 1,79 mmol), MeOH (40 ml), agua (20 ml), polvo de hierro (504 mg, 9,03 mmol) y NH₄Cl (193 mg, 3,61 mmol) se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título as red liquid (260 mg, 61 %).

Etapa 6) *N*-(3-fluoro-4-((3-(tetrahydrofurano-2-il)propil)amino)fenil)-3-oxobutan-amida

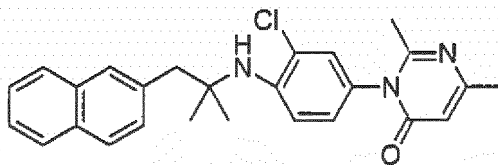
A una solución de 2-fluoro-*N*'-(3-(tetrahydrofurano-2-il)propil)benceno-1,4-diamina (260 mg, 1,09 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió acetil ceteno (110 mg, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (83 mg, 24 %).

Etapa 7) 3-(3-fluoro-4-((3-(tetrahydrofurano-2-il)propil)amino)fenil)-2,6-dimetil-pirimidin-4(3*H*)-ona

Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-((3-(tetrahydrofurano-2-il)propil)amino)fenil)-3-oxobutanamida (250 mg, 0,78 mmol), acetamida (92 mg, 1,56 mmol), tetraisopropanolato de titanio (1,9 ml) y xileno (10 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. Después, la mezcla se enfrió a ta. Se añadieron 60 ml de tolueno y 60 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a ta durante una noche. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío, El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 29 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 346,2 (M+1);
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,52-1,43 (m, 2 H), 1,81-1,75 (m, 2 H), 1,94-4,87 (m, 2 H), 2,04-2,09 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,23-3,19 (t, 2 H, J= 6,6 Hz), 3,76-3,73 (m, 1 H), 3,89-3,83 (m, 2 H), 4,29 (s a, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 6,76-6,72 (t, 1 H, J= 8,7 Hz), 6,82-6,80 (d, 2 H, J= 9,1 Hz).

Ejemplo 45

3-(3-cloro-4-((2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona



Etapa 1) 2-cloro-*N*-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)-4-nitroanilina

Una mezcla de clorhidrato de 2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-amina (5,9 g, 25,0 mmol), 3-cloro-4-fluoro-1-nitrobenceno (5,27 g, 30,0 mmol) y K₂CO₃ (6,9 g, 50,0 mmol) en DMSO (50 ml) se agitó a 140 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se vertió sobre 150 ml de agua. La mezcla se extrajo a continuación con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / DCM (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un espuma de color amarillo (3,78 g, 43 %).

Etapa 2) 2-cloro-*N*'-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)benceno-1,4-diamina

A una mezcla de agua (50 ml) y polvo de hierro (3,78 g, 67,7 mmol) a 65 °C se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa de la mezcla se eliminó por vertido y una solución de 2-cloro-*N*'-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)-4-nitroanilina (2,4 g, 6,76 mmol) en THF (50 ml) se añadió al polvo de hierro anteriormente procesado. La mezcla se agitó adicionalmente a 65 °C durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color

blanco (1,86 g, 84 %).

Etapa 3) *N*-(3-cloro-4-((2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)amino)fenil)-3-oxobutanamida

- 5 A una solución de 2-cloro-*N*'-(2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)benzeno-1,4-diamina (2,0 g, 6,16 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió acetil ceteno (1,55 g, 1,84 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,00 g, 79 %).

10 Etapa 4) (*Z*)-3-amino-*N*'-(3-cloro-4-((2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il) amino)fenil) but-2-enamida

Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-((2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)amino)fenil)-3-oxobutanamida (2,0 g, 4,89 mmol), MeOH (15 ml) y amoniaco (15 ml) se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 5) 3-(3-cloro-4-((2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

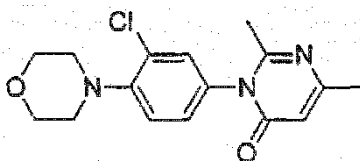
- 20 Una mezcla de (*Z*)-3-amino-*N*'-(3-cloro-4-((2-metil-1-(naftalen-2-il)propan-2-il) amino)fenil)but-2-enamida y (2,0 g, 4,90 mmol) y trietil ortoacetato (20 ml) se agitó a 150 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,59 g, 76 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 432,3 (M+1);

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,43 (s, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,20 (d, 2 H), 4,63 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 7,11-7,83 (m, 10 H).

Ejemplo 46

30 3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona



Etapa 1) 4-(2-cloro-4-nitrofenil)morfolina

- 35 A una solución de morfolina (1,1 ml, 12,6 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzeno (1,76 g, 10,0 mmol) y Et₃N (4,2 ml, 30,1 mmol) con agitación y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se filtró y la fase orgánica se vertió en 150 ml de DCM, se lavó con agua (150 ml x 3) y salmuera (150 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / DCM (V / V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,53 g, 63 %).
- 40

Etapa 2) 3-cloro-4-morfolinoanilina

- 45 A una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (1.0 ml) y agua (50 ml) se añadió polvo de hierro (7,55 g, 135 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 65 °C durante 15 min. La capa acuosa de la mezcla se eliminó por vertido y una solución de 4-(2-cloro-4-nitrofenil) morfolina (3,28 g, 13,5 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió al polvo de hierro anteriormente procesado. La mezcla se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico y se agitó adicionalmente a 65 °C durante 45 min. Después, la mezcla se enfrió a ta, el pH se ajustó a 10 con Et₃N y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y la solución se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,05 g, 71 %).
- 50

Etapa 3) *N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida

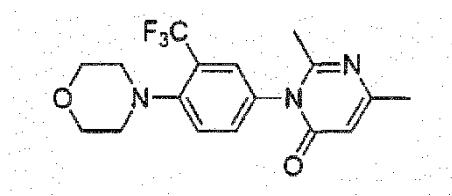
- 55 A una solución de 3-cloro-4-morfolinoanilina (2,05 g, 9,64 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió acetil ceteno (1,62 g, 19,3 mmol) con agitación y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,59 g, 91 %).
- 60

Etapa 4) (Z)-3-amino-N-(3-cloro-4-morfolinofenil)but-2-enamida

Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (2,0 g, 6,74 mmol), MeOH (15 ml) y amoníaco (15 ml) se agitó a *ta* durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5) 3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

Una mezcla de (Z)-3-amino-*N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)but-2-enamida (2,0 g, 6,76 mmol) y ortoacetato de trietilo (20 ml) se agitó a 150 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a *ta* y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,63 g, 76 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 320,1 (M+1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,19 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,06 (m, 4 H), 3,88 (t, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 7,07-7,28 (m, 3 H).

Ejemplo 472,6-dimetil-3-(4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

Etapa 1) 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)morfolina

Una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (4,18 g, 20,0 mmol), morfolina (2,09 g, 24,0 mmol), Et₃N (6,07 g, 60,0 mmol) y EtOAc (30 ml) se agitó a *ta* durante 5 h. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,0 g, 91 %).

Etapa 2) 3-trifluorometil-4-morfolinoanilina

Una mezcla de 4-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)morfolina (5,0 g, 18,1 mmol), MeOH (20 ml) y Pd/C (500 mg, 10 %) bajo atmósfera de H₂ se agitó a *ta* durante una noche. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,01 g, 90 %).

Etapa 3) *N*-(3-trifluorometil-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida

Una mezcla de 3-trifluorometil-4-morfolinoanilina (4,0 g, 16,2 mmol), EtOAc (30 ml) y acetil ceteno (2,73 g, 32,5 mmol) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a *ta* y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,0 g, 75 %).

Etapa 4) (Z)-3-amino-*N*-(3-trifluorometil-4-morfolinofenil)but-2-enamida

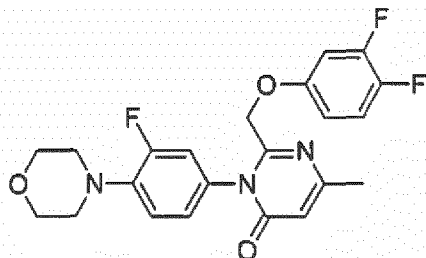
Una mezcla de *N*-(3-trifluorometil-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (4,0 g, 12,1 mmol), MeOH (20 ml) y amoníaco (20 ml) se agitó a *ta* durante una noche. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5) 3-(3-trifluorometil-4-morfolinofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

Una mezcla de (Z)-3-amino-*N*-(3-trifluorometil-4-morfolinofenil)but-2-enamida (4,0 g, 12,1 mmol) y ortoacetato de trietilo (10 ml) se agitó a 150 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a *ta* y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,00 g, 70 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 354,2 (M+1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,05 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,92 (t, 4 H), 3,72 (m, 4 H), 6,26 (s, 1 H), 7,66-7,77 (m, 3 H).

Ejemplo 49

2-((3,4-difluorofenoxi)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) (Z)-3-(2-(3,4-difluorofenoxi)acetamido)but-2-enoato de metilo

10 A una suspensión de K_2CO_3 (1,38 g, 10,0 mmol) en acetona (50 ml) se añadieron 3,4-difluorofenol (0,78 g, 6,00 mmol) y (Z)-metil-3-(2-bromoacetamido)but-2-enoato (1,18 g, 5,00 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió DCM (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,85 g, 59 %).

15

Etapa 2) 2-((3,4-difluorofenoxi)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

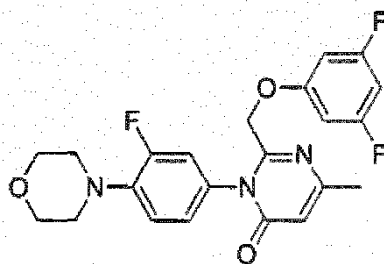
20 A una solución de 3-fluoro-4-morfoanilina (0,39 g, 2,00 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trimetilaliminio (3,5 ml, 7,0 mmol, 2 M en tolueno) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(2-(3,4-difluorofenoxi)acetamido)but-2-enoato (0,57 g, 2,00 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a ta durante 12 h. A continuación la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (0,50 g, 58 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25 EM (IEN, ion pos.) m/z: 432,1 (M+1);
 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,35 (s, 3 H), 3,04-3,17 (m, 4 H), 3,86 (t, 4 H, $J=4,7$ Hz), 4,65 (s, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 6,46-6,51 (m, 1 H), 6,58-6,64 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 3 H), 7,03 (t, 1 H, $J=9,4$ Hz).

30

Ejemplo 50

2-((3,5-difluorofenoxi)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



35

Etapa 1) (Z)-metil-3-(2-(3,5-difluorofenoxi)acetamido)but-2-enoato

40 A una suspensión de K_2CO_3 (1,38 g, 10,0 mmol) en acetona (50 ml) se añadieron 3,5-difluorofenol (0,78 g, 6,00 mmol) y (Z)-metil-3-(2-bromoacetamido)but-2-enoato (1,18 g, 5,00 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió DCM (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,18 g, 83 %).

45

Etapa 2) 2-((3,5-difluorofenoxi)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-fluoro-4-morfolinoanilina (0,81 g, 4,13 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trimetil aluminio (6,2 ml,

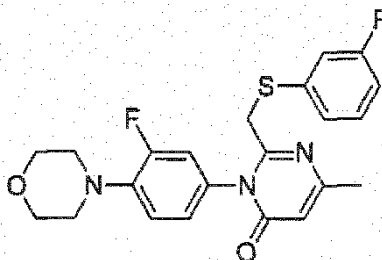
12,4 mmol, 2 M en tolueno) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(2-(3,5-difluorofenoxi)acetamido)but-2-enoato (1,18 g, 4,14 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se inactivó con ua solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (1,08 g, 61 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 432,0 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,35 (s, 3 H), 3,05-3,16 (m, 4 H), 3,86 (t, 4H, J=4,6 Hz), 4,67 (s, 2 H), 6,30-6,33 (m, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 6,39-6,45 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 3 H).

Ejemplo 51

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(((3-fluorofenil)tio)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) (Z)-3-(2-(3-fluorofenil)tio)acetamido)but-2-enoato de metilo

A una suspensión de K₂CO₃ (1,38 g, 10,0 mmol) en acetona (50 ml) se añadieron 3-fluorobencenotiol (0,77 g, 6,01 mmol) y (Z)-metil-3-(2-bromoacetamido)but-2-enoato (1,18 g, 5,00 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadió DCM (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) - 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,78 g, 55 %).

Etapa 2) 2-(((3-fluorofenil)tio)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

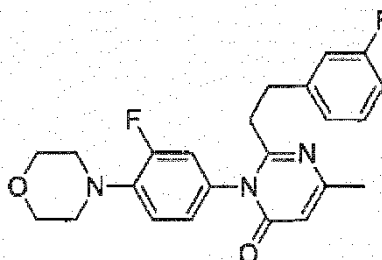
A una solución de 3-fluoro-4-morfolinoanilina (0,54 g, 2,75 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trimetilaluminio (4,8 ml, 9,60 mmol, 2 M In tolueno) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(2-((3-fluorofenil)tio)acetamido)but-2-enoato (0,78 g, 2,75 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1 : 1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (0,79 g, 67 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 430,3 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,26 (s, 3 H), 3,09-3,21 (m, 4 H), 3,81 (s, 2 H), 3,89 (t, 4 H, J = 4,7 Hz), 6,30 (s, 1 H), 6,91-7,03 (m, 4 H), 7,06-7,10 (m, 2 H), 7,20-7,24 (m, 1 H).

Ejemplo 52

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(3-fluorofenil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) cloruro de 3-(3-fluorofenil)propanoilo

Una mezcla de ácido 3-(3-fluorofenil)propanoico (2,50 g, 14,9 mmol) y diclorosulfano (10 ml) en atmósfera de N₂ se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2) (Z)-3-(3-(3-fluorofenil)propanamido)but-2-enoato de metilo

A una solución de (Z)-3-aminobut-2-enoato de metilo (1,70 g, 14,8 mmol) y piridina (1,30 g, 16,4 mmol) en DCM (25 ml) se añadió una solución de cloruro de 3-(3-fluorofenil)propanoilo (2,77 g, 14,8 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota con agitación. Al final de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 1 h. A continuación se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) - 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,00 g, 51 %).

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(3-fluorofenetil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona

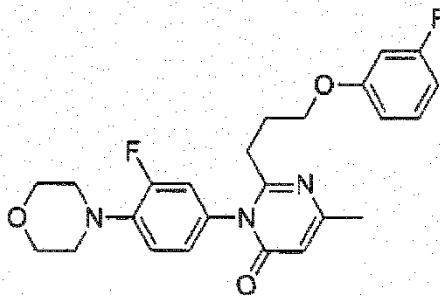
A una solución de 3-fluoro-4-morfolinoanilina (1,10 g, 5,61 mmol) en DCM (20 ml) se añadió trimetilaluminio (5.7 ml, 11,4 mmol, 2 M en tolueno) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(3-(3-fluorofenil)propanamido)but-2-enoato (1,00 g, 3,77 mmol) en DCM (8 ml) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (1,10 g, 71 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 412,3 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,25 (s, 3 H), 2,57 (t, 3 H, J=7,5 Hz), 2,91 (t, 3 H, J = 7,8 Hz), 3,02-3,06 (m, 4 H), 3,75 (t, 4 H, 4,6 Hz), 6,26 (s, 1 H), 6,88-6,91 (m, 2 H), 6,96-7,01 (m, 1 H), 7,04-7,06 (m, 1 H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 7,17-7,21 (m, 1 H), 7,24-7,29 (m, 1 H).

Ejemplo 53

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(3-(3-fluorofenoxi)propil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) 4-(3-fluorofenoxi)butanoato de etilo

Una mezcla de 3-fluorofenol (6,00 g, 53,5 mmol), 4-bromobutanoato de etilo (15,70 g, 80,5 mmol) y Cs₂CO₃ (26,20 g, 80,4 mmol) en DMF (25 ml) en atmósfera de N₂ se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se añadieron 150 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (12,0 g, 99 %).

Etapa 2) ácido 4-(3-fluorofenoxi)butanoico

A una solución de KOH (0,24 g, 4,28 mmol) en una mezcla de disolventes de agua (3 ml) y etanol (3 ml) en atmósfera de N₂ se añadió 4-(3-fluorofenoxi)butanoato de etilo (0,30 g, 1,33 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. A continuación se enfrió a ta y se añadieron 20 ml de DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,25 g, 96 %).

Etapa 3) cloruro de 4-(3-fluorofenoxi)butanoilo

Una solución de ácido 4-(3-fluorofenoxi) butanoico (3,00 g, 15,1 mmol) en diclorosulfano (15 ml) en atmósfera de N₂ se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4) (Z)-3-(4-(3-fluorofenoxi)butanamido)but-2-enoato de metilo

A una solución de (Z)-metil-3-aminobut-2-enoato (1,70 g, 14,8 mmol) y piridina (1,20 g, 15,2 mmol) en DCM (25 ml) se añadió una solución de cloruro de 4-(3-fluorofenoxi)butanoilo (3,28 g, 15,1 mmol) en DCM (5 ml) con agitación y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,20 g, 28 %).

Etapa 5) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(3-(3-fluorofenoxi)propil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

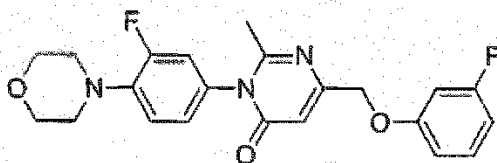
A una solución de 3-fluoro-4-morfolinoanilina (0,36 g, 1,83 mmol) en DCM (20 ml) se añadió trimetilaluminio (2,7 ml, 5,40 mmol 2 M en tolueno) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(4-(3-fluorofenoxi)butanamido)but-2-enoato (0,80 g, 2,71 mmol) en DCM (4 ml) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,40 g, 49 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 442,3 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,00 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,44 (m, 2 H), 3,07 (m, 4 H), 3,76 (t, 4 H, J= 4,6 Hz), 3,95 (t, 2 H, J=6,4 Hz), 6,22 (s, 1 H), 6,73-6,74 (m, 3 H), 7,07-7,08 (m, 2 H), 7,12-7,28 (m, 2 H).

Ejemplo 54

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-((3-fluorofenoxi)metil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) 4-bromo-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida

A una solución de N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (11,2 g, 40,0 mmol) y AcOH (100 ml) en atmósfera de N₂ se añadió Br₂ (2,4 ml) a ta. Al final de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 24 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y se añadieron 40 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,80 g, 47 %).

Etapa 2) 77-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-4-(3-fluorofenoxi)-3-oxobutanamida

A una solución de 3-fluorofenol (2,33 g, 20,8 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió NaH (909 mg, 22,7 mmol, 60 %) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió una solución de 4-bromo-N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (6,8 g, 18,9 mmol) en THF (40 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se vertió a continuación sobre 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,16 g, 2 %).

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-((3-fluorofenoxi)metil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-4-(3-fluorofenoxi)-3-oxobutanamida (510 mg, 1,31 mmol), acetamida (154 mg, 2,61 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (3,2 ml) en xileno (10 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 60 ml de tolueno y 60 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (20 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se

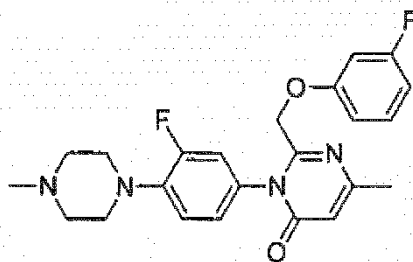
concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,09 g, 17 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 414,1 (M+1);

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,12 (s, 3 H), 3,07 (d, 4 H, *J* = 5,4 Hz), 3,76 (t, 4 H, *J* = 4,5 Hz), 4,97 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 6,84-6,80 (m, 1 H), 6,99-6,91 (m, 2 H), 7,16-7,14 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 2 H).

Ejemplo 55

- 10 3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona

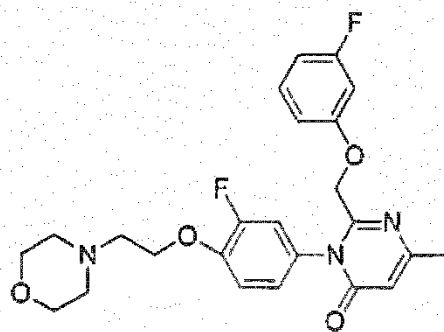


- 15 A una solución de 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,63 g, 3,01 mmol) en DCM (15 ml) se añadió trimetilaluminio (5,3 ml, 10,6 mmol, 2 M en tolueno) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(2-(3-fluorofenoxi)acetamido)but-2-enoato (0,80 g, 2,99 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido

- 20 (0,94 g, 73 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 427,2 (M+1);
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,58 (t, 4 H, *J* = 4,8 Hz), 3,08-3,16 (m, 4 H), 4,68 (s, 2 H), 6,38 (d, 1 H, *J* = 0,8 Hz), 6,49 (tt, 1 H, *J* = 2,4 Hz, *J*₂ = 10,6 Hz), 6,54 (dd, 1 H, *J*₁ = 2,3 Hz, *J*₂ = 53 Hz), 6,64-6,60 (m, 1 H), 6,94-6,98 (m, 3 H), 7,14-7,20 (m, 1 H).

Ejemplo 56

- 30 3-(3-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) 2-morfolinoetanol

- 35 Una mezcla de 2-bromoetanol (27,9 g, 223 mmol), morfolina (40 g, 459 mmol) y K₂CO₃ (48,4 g, 350 mmol) en CH₃CN (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (24,40 g, 83 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 40 Etapa 2) 4-(2-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etil)morfolina

- Una mezcla de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (1,0 g, 6,29 mmol), 2-morfolinoetanol (1,0 g, 7,62 mmol) y CS₂CO₃ en DMF (10 ml) se agitó a 75 °C durante 12 h. A continuación se añadieron 30 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

silice (EP/EtOAc (V/V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,30 g, 76 %).

Etapa 3) 3-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)anilina

- 5 Una mezcla de 4-(2-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)etil)morfolina (1,3 g, 4,81 mmol) y Pd/C (0,4 g, 10 %) en THF (12 ml) bajo atmósfera de H₂ se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,00 g, 86 %), el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

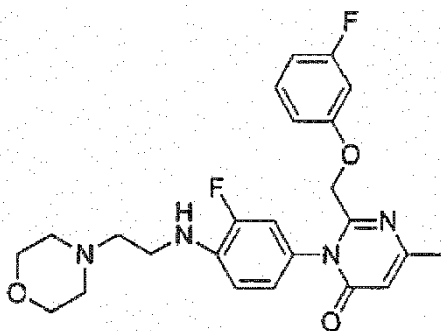
- 10 Etapa 4) 3-(3-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)anilina (0,33 g, 1,37 mmol) en DCM (20 ml) se añadió trimetilaluminio (2,7 ml, 5,40 mmol, 2 M en tolueno) y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(2-(3-fluorofenoxi)acetamido)but-2-enoato (0,37 g, 1,38 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 30:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,19 g, 30 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

- 20 EM (IEN, ion pos.) m/z: 458,1 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,24 (s, 3 H), 2,45 (t, 4 H, J = 4,34 Hz), 2,66 (t, 2 H, J = 5,58 Hz), 3,55 (t, 4 H, J = 4,56 Hz), 4,15 (m, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,63-6,75 (m, 3 H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 1 H).

Ejemplo 57

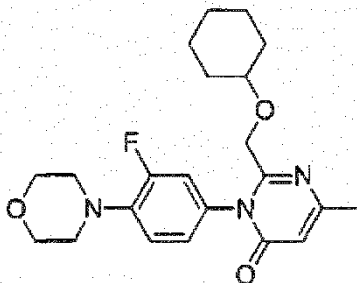
- 25 3-(3-fluoro-4-((2-morfolinoetil)amino)fenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



- 30 A una solución de 2-fluoro-N¹-(2-morfolinoetil)benceno-1,4-diamina (0,33 g, 1,38 mmol) en DCM (20 ml) se añadió trimetilaluminio (2,1 ml, 4,2 mmol, 2 M en tolueno) lentamente y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(2-(3-fluorofenoxi)acetamido)but-2-enoato (0,37 g, 1,38 mmol) en DCM (5 ml) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. A continuación se añadieron 50 ml de agua a la mezcla lentamente y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,5 g, 79 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
- 35 EM (IEN, ion pos.) m/z: 457,2 (M+1);
 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,22 (s, 3 H), 2,44 (m, 4 H), 3,19 (t, 2H, J= 3,19 Hz), 3,76 (t, 4 H, J= 2,24 Hz), 4,70 (s, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 6,52-6,64 (m, 2 H), 6,53-6,56 (m, 1 H), 6,69-6,81 (m, 3 H), 6,98-7,01 (m, 1 H), 7,14-7,21 (m, 1 H), 7,21-7,28 (m, 1 H).

Ejemplo 58

2-((ciclohexiloxi)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) 2-(ciclohexiloxi)acetato de etilo

10 A una mezcla de ciclohexanol (2,40 g, 24,0 mmol) y $Rh_2(OAc)_4$ (50 mg, 0,11 mmol) en DCM (50 ml) se añadió 2-diazoacetato de etilo (2,73 g, 23,9 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. Este se filtró a continuación y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 15:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,8 g, 85 %).

Etapa 2) ácido 2-(ciclohexiloxi) acético

15

15 A una solución de NaOH (4,89 g, 122 mmol) en una mezcla de agua (20 ml) y MeOH (20 ml) en un baño de hielo se añadió una solución de 2-(ciclohexiloxi)acetato de etilo (3,8 g, 20,4 mmol) en MeOH (10 ml) lentamente y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. A continuación se acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,7 g, 84 %).

20

Etapa 3) cloruro de 2-(ciclohexiloxi)acetilo

25 Una mezcla de ácido 2-(ciclohexiloxi) acético (0,90 g, 5,69 mmol) y diclorosulfano (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4) 2-(ciclohexiloxi)acetamida

30

30 A 15 ml de NH_4OH (25-28 %) se añadió una solución de cloruro de 2-(ciclohexiloxi)acetilo (1,01 g, 5,72 mmol) en DCM (2 ml) en un baño de hielo y la mezcla se agitó a ta durante 5 min y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,5 g, 56 %).

35

Etapa 5) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(3-(3-fluorofenoxi)propil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

40 Una mezcla de 2-(ciclohexiloxi)acetamida (0,4 g, 2,54 mmol), *N*-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (0,7 g, 2,50 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (5,8 g, 20,4 mmol) en xileno (16 ml) se agitó a 165 °C durante 30 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se añadieron 60 ml de EtOAc y 60 ml de agua. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) " 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,16 g, 16 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40

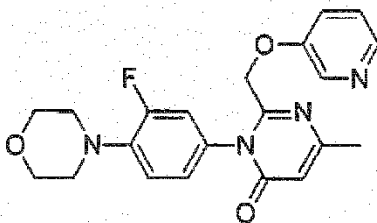
EM (IEN, ion pos.) m/z: 402,2 (M+1);

45

45 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,04 (m, 6 H), 1,23 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H), 2,9 (m, 1 H), 3,05 (m, 4 H), 3,76 (t, 4 H, $J=4,60$ Hz), 4,07 (s, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 7,08-7,15 (m, 2 H), 7,21-7,24 (m, 1 H).

Ejemplo 59

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil)pirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) 2-(piridin-3-iloxi)acetonitrilo

10 A una mezcla de piridin-3-ol (4,0 g, 42,1 mmol) y K_2CO_3 (6,96 g, 50,4 mmol) en CH_3CN (6 ml) se añadió gota a gota 2-bromoacetonitrilo (2,52 g, 21,0 mmol) a ta y la mezcla se agitó a ta durante 40 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2: 1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 16 %).

Etapa 2) 2-(piridin-3-iloxi)acetamida

15

A una mezcla de 2-(piridin-3-iloxi)acetonitrilo (100 mg, 0,75 mmol), K_2CO_3 (103 mg, 0,75 mmol) y DMSO (0.1 ml) en H_2O (2 ml) se añadió H_2O_2 (0,1 ml, 30 %) gota a gota en un baño de hielo y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. A continuación se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62,2 mg, 55 %).

20

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-2-((piridin-3-iloxi)metil) pirimidin -4(3H)-ona

25

Una mezcla de 2-(piridin-3-iloxi) acetamida (120 mg, 0,79 mmol), *N*-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (221,1 mg, 0,79 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (1,79 g, 6,30 mmol) en xileno (16 ml) se agitó a 165 °C durante 50 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se añadieron 30 ml de EtOAc y 5 ml de agua. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,90 g, 29 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

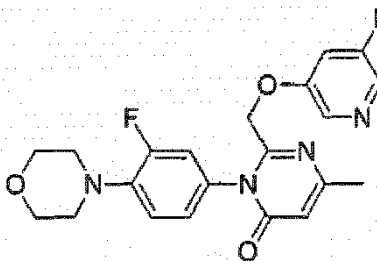
EM (IEN, ion pos.) m/z: 397,2 (M+1);

30

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,21 (s, 3 H), 2,97 (m, 4 H), 3,72 (t, 4 H, $J= 4,62$ Hz), 4,79 (s, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,04-7,08 (m, 1 H), 7,17-7,20 (m, 1 H), 7,23-7,27 (m, 2 H), 7,32-7,35 (m, 1 H), 7,67-7,74 (m, 1 H), 8,14-8,15 (m, 2 H).

Ejemplo 60

35 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)metil)-6-metilpirimidin-4 (3H)-ona



40

Etapa 1) 2-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)acetonitrilo

A una mezcla de 5-fluoropiridin-3-ol (0,95 g, 8,40 mmol) y K_2CO_3 (1,16 g, 8,40 mmol) en CH_3CN (6 ml) se añadió gota a gota 2-bromoacetonitrilo (1,01 g, 8,42 mmol) a ta y hasta finalizar la adición, la mezcla se agitó a ta durante 40 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,55 g, 43 %).

45

Etapa 2) 2-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)acetamida

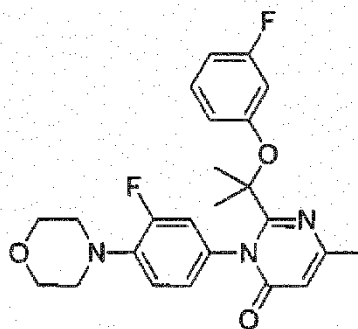
5 A una mezcla de 2-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)acetonitrilo (0,55 g, 3,62 mmol), K_2CO_3 (0,60 g, 4,34 mmol) y DMSO (0,55 ml) en H_2O (8 ml) se añadió H_2O_2 (0,55 ml, 30 %) gota a gota en un baño de hielo y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. A continuación se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,37 g, 60 %).

Etapa 3) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)metil-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

10 A una mezcla de 2-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)acetamida (200 mg, 1,18 mmol) y *N*-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (330 mg, 1,18 mmol) en xileno (10 ml) se añadió tetraisopropanolato de titanio (2,7 mg, 9,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 50 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 60 ml de EtOAc y 10 ml de agua. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color
15 amarillo (130 mg, 27 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 415,2 (M+1);
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,21 (s, 3 H), 2,98 (m, 4 H), 3,73 (t, 4H, J = 4,62 Hz), 4,84 (s, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,04-7,08 (m, 1 H), 7,18-7,21 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 2 H), 8,07-8,08 (m, 1 H), 8,16 (m, 1 H).

20 Ejemplo 61

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(2-(3-fluorofenoxi)propan-2-il)-6-metilpirimidin-4 (3H)-ona



25 Etapa 1) 2-(3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo

Una mezcla de 3-fluorofenol (3,36 g, 30,0 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (8,78 g, 45,0 mmol) y K_2CO_3 (6,22 g, 45,0 mmol) en acetona (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se
30 añadieron 60 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (40 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (3,20 g, 47 %).

35 Etapa 2) ácido 2-(3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoico

A una solución de KOH (2,38 g, 42,4 mmol) en una mezcla de disolventes de agua (50 ml) y etanol (70 ml) se añadió
40 -2-(3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (3,20 g, 14,1 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con DCM (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, 61 %).

45 Etapa 3) cloruro de 2-(3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoilo

A ácido 2-(3-fluorofenoxi)-2-metilpropanoico (1,70 g, 8,58 mmol) se añadió diclorosulfano (15 ml) gota a gota en
atmósfera de N_2 y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío para
50 dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4) (Z)-3-(2-(3-fluorofenoxi)-2-metilpropanamido)but-2-enoato de metilo

A una solución de (Z)-metil-3-aminobut-2-enoato (0,90 g, 7,82 mmol) y piridina (0,80 g, 10,1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió una solución de cloruro de 2-bromo-2-metilpropanoilo (1,86 g, 8,59 mmol) en DCM (5 ml) en atmósfera de

N₂ y la mezcla se agitó a ta durante una noche. A continuación se lavó con salmuera (20 ml x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,13 g, 49 %).

5

Etapa 5) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-(3-(3-fluorofenoxi)propil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 3-fluoro-4-morfolinoanilina (0,50 g, 2,55 mmol) en DCM anhidro (40 ml) se añadió trimetilaluminio (3,9 ml, 7,8 mmol, 2 M en tolueno) en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a ta durante 0,5 h. Una solución de (Z)-metil-3-(2-(3-fluorofenoxi)-2-metilpropanamido)but-2-enoato (1,13 g, 3,83 mmol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 días. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,17 g, 15 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos;

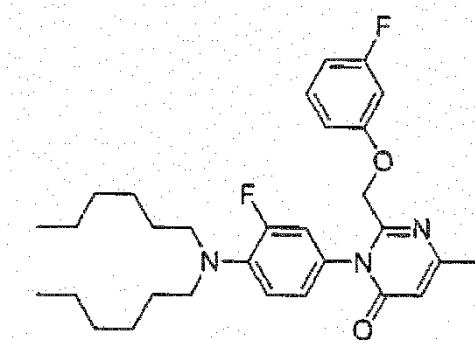
EM (IEN, ion pos.) m/z: 442,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55 (s, 3 H), 1,68-1,65 (d, 3 H, J= 12,8 Hz), 2,35 (s, 3 H), 3,17-3,06 (m, 4 H), 3,88-3,85 (m, 4 H), 6,24-6,20 (dt, 1 H, J₁ = 10,8 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 6,31-6,28 (dd, 1 H, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 2,2 Hz), 6,35 (s, 1 H), 6,60-6,56 (dd, 1 H, J₁ = 12,9 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 6,71-6,65 (m, 2 H), 6,85-6,80 (t, 1 H, J=8,8 Hz), 7,17-7,11 (m, 1 H).

20

Ejemplo 62

3-(4-(dihexilamino)-3-fluorofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona

25



Etapa 1) N-(4-(dihexilamino)-3-fluorofenil)-3-oxobutanamida

A una solución de 2-fluoro-N',N'-dihexilbenceno-1,4-diamina (2,94 g, 10,0 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió acetil ceteno (0,84 g, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,67 g, 70 %).

Etapa 2) 2-(3-fluorofenoxi)acetamida

Una mezcla de 3-fluorofenol (11,2 g, 100 mmol), 2-bromoacetamida (13,8 g, 100 mmol), K₂CO₃ (13,82 g, 100 mmol) y Cs₂CO₃ (32,58 g, 100 mmol) en acetona (150 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,06 g, 30 %).

40

Etapa 3) 3-(4-(dihexilamino)-3-fluorofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

A una mezcla de N-(4-(dihexilamino)-3-fluorofenil)-3-oxobutanamida (2,67 g, 7,05 mmol) y 2-(3-fluorofenoxi)acetamida (2,37 g, 14,0 mmol) en xileno (20 ml) se añadió tetraisopropanolato de titanio (5,97 g, 21,0 mmol) y la mezcla se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 120 ml de tolueno y 150 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,95 g, 26 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50

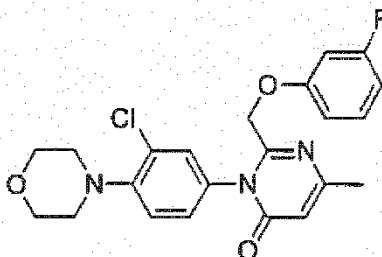
EM (IEN, ion pos.) m/z: 512,3 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,88 (t, 6 H, J = 7,2 Hz), 1,25-1,30 (m, 16 H), 2,42 (s, 3 H), 3,62 (t, 4 H, J= 7,8 Hz),

4,84 (s, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,58-6,60 (m, 1 H), 6,64-6,66 (m, 1 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H, $J = 8,6$ Hz), 7,74-7,77 (m, 1 H), 7,96 (t, 1 H, $J = 8,3$ Hz).

Ejemplo 63

5

3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



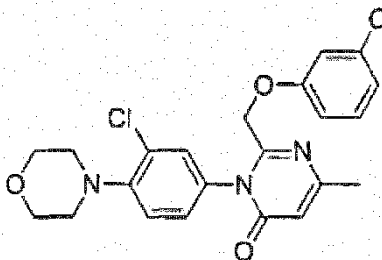
10 Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (0,89 g, 3,00 mmol), 2-(3-fluorofenoxi) acetamida (1,01 g, 5,97 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (7.2 ml) en xileno (20 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 45 ml de tolueno y 60 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,29 g, 23 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z : 430,1 (M+1);

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,35 (s, 3 H), 3,00-3,06 (m, 4 H), 3,85-3,87 (m, 4 H), 4,68 (d, 2 H, $J = 5,12$ Hz), 6,39 (s, 1 H), 6,45-6,49 (m, 1 H), 6,54 (dd, 1 H, $J_1 = 2,32$ Hz, $J_2 = 8,34$ Hz), 6,64-6,68 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,11-7,19 (m, 2 H), 7,29 (d, 1 H, $J = 2,4$ Hz).

Ejemplo 64

25 3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-((3-clorofenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



30 Etapa 1) 2-(3-clorofenoxi)acetamida

Una mezcla de 3-clorofenol (2,57 g, 20,0 mmol), 2-bromoacetamida (2,76 g, 20,0 mmol) y K₂CO₃ (5,53 g, 40,0 mmol) en acetona (40 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,22 g, 87 %).

35 Etapa 2) 3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-((3-clorofenoxi)metil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (0,48 g, 1,62 mmol), 2-(3-clorofenoxi) acetamida (0,60 g, 3,24 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (2.4 ml) en xileno (10 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 60 ml de tolueno y 60 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V / V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,46 g, 64 %). El compuesto se caracterizó por los

45 siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z : 446,1 (M+1);

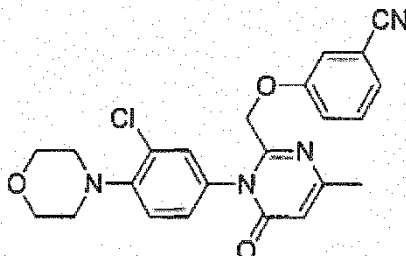
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,35 (s, 3 H), 3,08-2,99 (m, 4 H), 3,87-3,85 (t, 4 H, $J = 4,6$ Hz), 4,69-4,68 (d, 2 H, $J =$

6,2 Hz), 6,39 (s, 1 H), 6,67-6,64 (m, 1 H), 6,75-6,74 (t, 1 H, $J = 2,2$ Hz), 6,95-6,92 (m, 1 H), 7,07-7,05 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 7,16-7,11 (m, 2 H), 7,29 (s, 1 H).

Ejemplo 65

5

3-((1-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)metoxi)benzonitrilo



10 Etapa 1) 2-(3-cianofenoxi)acetamida

Una mezcla de 3-hidroxibenzonitrilo (2,38 g, 20,0 mmol), 2-bromoacetamida (3,04 g, 22,0 mmol) y K_2CO_3 (5,53 g, 40,0 mmol) en acetona (20 ml) se agitó a 70 °C durante 17,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,70 g, 77 %).

15

Etapa 2) 3-((1-(3-cloro-4-morfolinofenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (0,59 g, 2,00 mmol), 2-(3-cianofenoxi) acetamida (0,71 g, 4,03 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (4,8 ml) en xileno (20 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 30 ml de tolueno y 40 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,51 g, 59 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos;

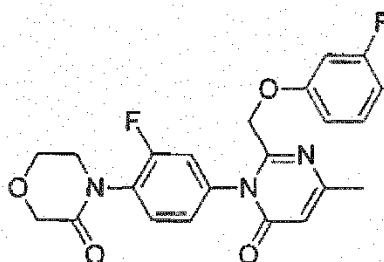
20

EM (IEN, ion pos.) m/z : 437,1 (M+1);

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,35 (s, 3 H), 2,98-3,11 (m, 4 H), 3,85-3,87 (m, 4 H), 4,68-4,76 (m, 2 H), 6,39 (d, 1 H, $J = 0,84$ Hz), 7,02-7,05 (m, 3 H), 7,13 (dd, 1 H, $J_1 = 2,36$ Hz, $J_2 = 8,52$ Hz), 7,25-7,34 (m, 3 H).

30 Ejemplo 66

4-(2-fluoro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)-4-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)morfolin-3-ona



35

Etapa 1) 2-(3-fluorofenoxi)acetamida

Una mezcla de 3-fluorofenol (5,61 g, 50,0 mmol), 2-bromoacetamida (7,59 g, 55,0 mmol) y K_2CO_3 (13,82 g, 100 mmol) en acetona (80 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (7,89 g, 93 %)

40

Etapa 2) 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)morfolin-3-ona

Una mezcla de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (7,95 g, 50,0 mmol), morfolin-3-ona (5,06 g, 50,0 mmol) y K_2CO_3 (13,82 g, 100 mmol) en DMF (80 ml) se agitó a 140 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el

45

filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,00 g, 42 %).

5 Etapa 3) 4-(4-amino-2-fluorofenil)morfolin-3-ona

Una mezcla de polvo de hierro (8,8 g, 158 mmol), agua (60 ml) y ácido clorhídrico (2 ml) se agitó a 65 °C durante 20 min. A continuación se enfrió a ta y la capa acuosa se eliminó por vertido. Se añadió una solución de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)morfolin-3-ona (3,8 g, 15,8 mmol) en MeOH (100 ml) y la mezcla resultante se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico y se agitó a 65 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a ta, el pH se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se filtró. El MeOH se retiró al vacío y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 4), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) - 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,89 g, 57 %).

15 Etapa 4) *N*-(3-fluoro-4-(3-oxomorfolino)fenil)-3-oxobutanamida

Una mezcla de 4-(4-amino-2-fluorofenil)morfolin-3-ona (2,51 g, 11,9 mmol) y acetil ceteno (2,51 g, 29,9 mmol) en EtOAc (40 ml) se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,15 g, 61 %).

Etapa 5) 4-(2-fluoro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)-4-metil-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)fenil)morfolin-3-ona

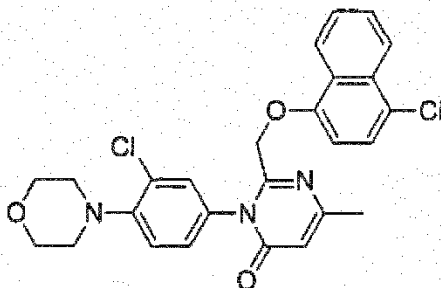
Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-(3-oxomorfolino)fenil)-3-oxobutanamida (0,59 g, 2,00 mmol), 2-(3-fluorofenoxi)acetamida (0,94 g, 5,56 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (4,8 ml) en xileno (10 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 60 ml de tolueno y 60 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) - 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,06 g, 7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 428,1 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,36 (s, 3 H), 3,70 (d, 2 H, *J* = 3,12 Hz), 4,03 (t, 2 H, *J* = 4,6 Hz), 4,35 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 6,55-6,53 (m, 2 H), 6,67 (t, 1 H, *J* = 7,3 Hz), 7,21-7,11 (m, 3 H), 7,44 (t, 1 H, *J* = 8,2 Hz).

35 **Ejemplo 67**

3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-(((4-cloronaftalen-1-il)oxi)metil)-6-metil pirimidin-4(3*H*)-ona



40 Etapa 1) 2-(((4-cloronaftalen-1-il)oxi)acetamida

Una mezcla de 4-cloronaftalen-1-ol (3,57 g, 20,0 mmol), 2-bromoacetamida (2,76 g, 20,0 mmol) y K₂CO₃ (5,53 g, 40,0 mmol) en acetona (40 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,32 g, 49 %).

50 Etapa 2) 3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-(((4-cloronaftalen-1-il)oxi) metil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-ona

Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (0,59 g, 2,0 mmol), 2-(((4-cloronaftalen-1-il)oxi)acetamida (0,94 g, 4,0 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (4,8 ml) en xileno (10 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 60 ml de tolueno y 60 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se

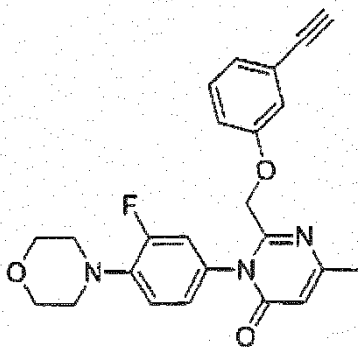
concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,56 g, 56 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 496,1 (M+1);

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,37 (s, 3 H), 2,96-2,86 (m, 4 H), 3,83-3,80 (t, 4 H, J= 4,6 Hz), 4,93-4,92 (d, 2 H, J= 4,9 Hz), 6,41 (s, 1 H), 6,62-6,60 (d, 1 H, J= 8,3 Hz), 6,89-6,87 (d, 1 H, J= 8,5 Hz), 7,09-7,07 (dd, = 2,5 Hz, J₂ = 8,5 Hz), 7,27-7,26 (m, 1 H), 7,35-7,33 (d, 1 H, J= 8,2 Hz), 7,55-7,51 (m, 1 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 8,04-8,02 (d, 1 H, J= 8,3 Hz), 8,18-8,16 (d, 1 H, J= 8,2 Hz).

10 Ejemplo 68

3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-((3-etinilfenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



15

Etapa 1) 2-(3-etinilfenoxi)acetamida

Una mezcla de 3-etinilfenol (3,31 g, 28,0 mmol), 2-bromoacetamida (2,36 g, 17,1 mmol) y K₂CO₃ (5,53 g, 40,0 mmol) en acetona (50 ml) se agitó a 70 °C durante 7 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío.

- 20 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,70 g, 90 %),

Etapa 2) 3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-((3-etinilfenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona

- 25 Una mezcla de N-(3-cloro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (0,80 g, 2,85 mmol), 2-(3-etinilfenoxi) acetamida (1,0 g, 5,71 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (6,76 ml) en xileno (20 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 50 ml de tolueno y 60 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante
- 30 cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,60 g, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

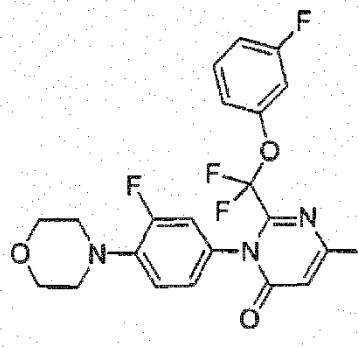
EM (IEN, ion pos.) m/z: 420,1 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3 H), 3,03-3,11 (m, 5 H), 3,83 (t, 4 H), 4,68 (s, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 6,76-7,19 (m, 7 H).

35

Ejemplo 69

2-(difluoro(3-fluorofenoxi)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metilpirimidin-4 (3H)-ona



40

Etapa 1) 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenoxi)acetato de etilo

Una mezcla de 3-fluorofenol (2,24 g, 20,0 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (8,12 g, 40,0 mmol) y K₂CO₃ (6,91 g, 50,0 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a 70 °C durante una noche. A continuación se enfrió a ta, y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2) 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenoxi)acetamida

Una mezcla de 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenoxi)acetato de etilo (3,5 g, 14,9 mmol), MeOH (10 ml) y amoníaco (5,09 g) en un tubo precintado de 20 ml se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3) 2-(difluoro(3-fluorofenoxi)metil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

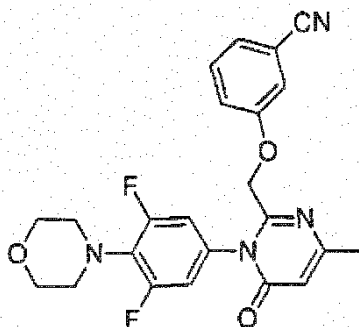
Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (0,60 g, 2,14 mmol), 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenoxi)acetamida (0,88 g, 4,29 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (4,87 g, 17,1 mmol) en xileno (20 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 60 ml de tolueno y 80 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,38 g, 40 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 450,1 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,43 (s, 3 H), 3,15 (t, 4 H), 3,85 (m, 4 H), 6,36-7,27 (m, 8 H).

Ejemplo 70

3-((1-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)metoxi)benzonitrilo



Etapa 1) 4-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)morfolina

Una mezcla de 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenzoceno (3,54 g, 20,0 mmol), morfolina (2,0 ml, 23,0 mmol) y Et₃N (8,5 ml, 61,0 mmol) en EtOAc (30 ml) se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,76 g, 98 %).

Etapa 2) 3,5-difluoro-4-morfolinoanilina

Una mezcla de 4-(2,6-difluoro-4-nitrofenil)morfolina (4,71 g, 19,3 mmol), THF (30 ml), etanol (30 ml) y Pd/C (2,0 g, 10 %) se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V) = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,62 g, 88 %).

Etapa 3) *N*-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida

Una mezcla de 3,5-difluoro-4-morfolinoanilina (3,42 g, 16,0 mmol) y acetil ceteno (1,61 g, 19,2 mmol) en EtOAc (20 ml) se agitó a 83 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,10 g, 65 %).

Etapa 4) 2-(3-cianofenoxi)acetamida

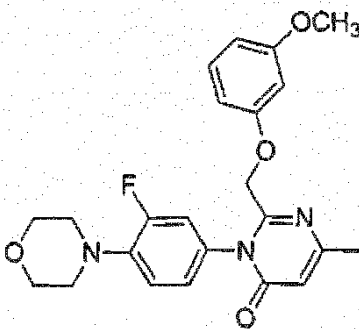
Una mezcla de 3-hidroxibenzonitrilo (2,38 g, 20,0 mmol), 2-bromoacetamida (3,04 g, 22,0 mmol) y K_2CO_3 (5,53 g, 40,0 mmol) en acetona (30 ml) se agitó a 75 °C durante una noche. A continuación, se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) - 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,00 g, 28 %).

Etapa 5) 3-((1-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)metoxi)benzonitrilo

Una mezcla de *N*-(3,5-difluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (0,79 g, 2,65 mmol), 2-(3-cianofenoxi)acetamida (0,93 g, 5,28 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (6,3 ml) en xileno (25 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 60 ml de tolueno y 60 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,29 g, 25 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 439,1 (M+1);
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,34 (s, 3 H), 3,20 (s, 4 H), 3,80-3,77 (t, 4 H, J = 4,4 Hz), 4,77 (s, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,83-6,81 (d, 2 H, 8,9 Hz), 7,08-7,06 (dd, 2 H, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,0$ Hz), 7,29-7,27 (d, 1 H, J = 6,4 Hz), 7,39-7,35 (m, 1 H).

Ejemplo 71

3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-((3-metoxifenoxi)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) 2-(3-metoxifenoxi)acetamida

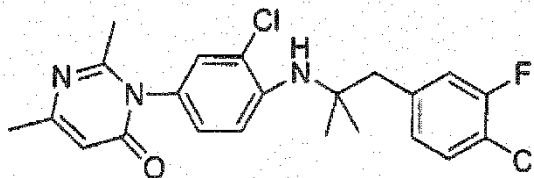
Una mezcla de 3-metoxifenol (2,48 g, 20,0 mmol), 2-bromoacetamida (3,31 g, 24,0 mmol) y K_2CO_3 (5,53 g, 40,0 mmol) en acetona (30 ml) se agitó a 70 °C durante 9 h. La mezcla se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) - 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,0 g, 83 %).

Etapa 2) 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-((3-metoxifenoxi)metil)-6-metil-pirimidin-4(3H)-ona

Una mezcla de *N*-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-3-oxobutanamida (1,0 g, 3,57 mmol), 2-(3-metoxifenoxi) acetamida (1,29 g, 7,12 mmol) y tetraisopropanolato de titanio (8,11 g, 28,5 mmol) en xileno (30 ml) se agitó a 165 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 80 ml de tolueno y 100 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,61 g, 40 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 426,1 (M+1);
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,25 (s, 3 H), 2,97 (t, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 3,71 (m, 4 H), 4,69 (s, 2 H), 6,33-7,31 (m, 8 H).

Ejemplo 73

3-(3-cloro-4-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) 1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-2-ona

10 A una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (20,90 g, 100,0 mmol) y acetilacetona (30 ml, 300,0 mmol) en DMSO (100 ml) se añadieron fosfato tripotásico fosfato (63,70 g, 300,0 mmol) y CuI (3,00 g, 15,80 mmol) en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 110 °C durante 23 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió ácido clorhídrico (300 ml, 2 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ (50 g) anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillos (9,02 g, 48.2 %).

15

Etapa 2) 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

20 A una solución de bromuro de metilmagnesio (100 ml, 100,0 mmol, 1,0 M en THF) se añadió una solución de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)propan-2-ona (9,00 g, 48,20 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a 0 °C en atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se calentó a 76 °C durante 12 h. A continuación se enfrió a ta y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y la mezcla se vertió en agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 4) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ (50 g) anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillos (8,61 g, 88.2 %).

25

Etapa 3) N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)acetamida

30 A una mezcla de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol (8,61 g, 42,50 mmol), acetonitrilo (13 ml, 255,0 mmol) y ácido acético (80 ml) se añadió ácido sulfúrico (13 ml) gota a gota y la mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a ta y se vertió en agua enfriada con hielo (400 ml) y la mezcla resultante se ajustó a pH > 11 con NaOH, y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ (40 g) y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,38 g, 42.1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 244,2 (M+1);
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (dd, 1 H, J₁ = 10,7 Hz, J₂ = 5,2 Hz), 6,94 (dd, 1 H, J₁ = 10,2 Hz, J₂ = 1,9 Hz), 6,87 (dd, 1 H, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 5,21 (s, 1 H), 3,08 (s, 2 H), 1,95 (s, 3 H), 1,32 (s, 6 H).

35

Etapa 4) 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-amina

45 Una mezcla de N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il) acetamida (3,36 g, 13,80 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (60 ml) se calentó a 120 °C durante 16,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se vertió sobre agua enfriada con hielo y la mezcla resultante se ajustó a pH > 12 con NaOH y se extrajo con EtOAc (80 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (60 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron 100 ml de agua. La mezcla resultante se lavó con EtOAc (50 ml x 3). La fase acuosa se ajustó a pH > 11 con NaOH y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ (20 g) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,484 g, 17.4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.) m/z: 202,1 (M+1).

45

50

Etapa 5) 2-cloro-N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-4-nitroanilina

55

Una mezcla de 3-cloro-4-fluoro-1-nitrobenceno (421 mg, 2,40 mmol) y 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-amina (484 mg, 2,40 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se agitó a ta durante 38,5 h. A continuación se calentó y se agitó adicionalmente a 90 °C durante 81,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 80 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas

orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ (10 g) anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/DCM (V/V) = 20:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (490 mg, 57.2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.) m/z: 357,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 8,10 (dd, 1 H, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 2,6 Hz), 7,34-7,26 (m, 1 H), 7,04-6,98 (m, 1 H), 6,86 (dd, 1H, J₁ = 9,9 Hz, J₂ = 2,0 Hz), 6,77 (dd, 1 H, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 5,00 (s, 1 H), 3,04 (s, 2 H), 1,48 (s, 6 H).

10 Etapa 6) 2-cloro-N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)benzeno-1,4-diamina

A una mezcla de agua (20 ml) y polvo de hierro (697 mg, 12,50 mmol) a 65 °C se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa de la mezcla se eliminó por
 15 vertido y se añadió una solución de 2-cloro-N-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)-4-nitroanilina (446 mg, 1,25 mmol) en MeOH (20 ml) al polvo de hierro anteriormente procesado. La mezcla se ajustó a pH 2-3 y se agitó a 65 °C durante 20 min. Después, la mezcla se enfrió a ta, el pH se ajustó a 11 con Et₃N y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con agua (30 ml x 3) y salmuera (30 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ (10 g) anhidro y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM (IEN, ion pos.) m/z: 327,1 (M+1).

Etapa 7) 3-(3-cloro-4-((1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il)amino)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

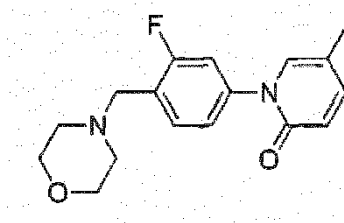
A una solución de 2-cloro-N¹-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-il) benzeno-1,4-diamina (408 mg, 1,25 mmol)
 25 en tolueno (15 ml) se añadió trimetilaluminio (2,5 ml, 5,00 mmol, 2,0 M en tolueno) gota a gota en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a ta durante 30 min tras completar la adición. Una solución de (Z)-3-(2-(3-fluorofenoxi)acetamido)but-2-enoato de metilo (295 mg, 1,88 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a ta durante 22 h. A continuación se añadió trimetilaluminio (2,0 ml, 4,00 mmol, 2 M en tolueno) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Una solución de (Z)-3-(2-(3-fluorofenoxi)acetamido)but-
 30 2-enoato de metilo (295 mg, 1,88 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió y la mezcla se agitó adicionalmente durante 18 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se filtró y la fase orgánica se separó del filtrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron con Na₂SO₄ (15 g) anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:3) para dar el compuesto del título en
 35 forma de un sólido de color amarillo (183 mg, 33.7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 434,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,16 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 6,98 (dd, 1 H, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,5 Hz), 6,90 (dd, 1 H, J₁ = 10,1 Hz, J₂ = 1,9 Hz), 6,83 (dd, 1 H, J₁ = 8,2 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 6,30 (d, 1
 40 H, J = 9,9 Hz), 4,48 (s, 1 H), 3,01 (dd, 2 H, J₁ = 3,23 Hz, J₂ = 13,6 Hz), 2,33 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H).

Se indican a continuación los ejemplos de los compuestos no cubiertos por las reivindicaciones:

45 Ejemplo 1

1-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-5-metilpiridin-2(1H)-ona



50 Etapa 1) 4-(2-fluoro-4-yodobencil)morfolina

A una solución de 2-fluoro-4-yodotolueno (23,60 g, 0,10 mol) en CHCl₃ (1000 ml) se añadió BPO (0,55 g, 2,27 mmol) y NBS (24,92 g, 0,14 mol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h, después se
 55 enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se añadió a una solución de morfolina (43,56 g, 0,50 mol) en EtOH (1000 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,82 g, 15 %).

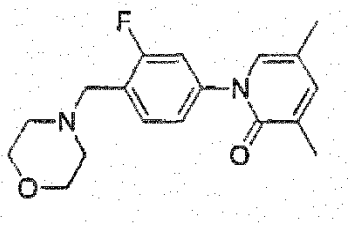
Etapa 2) 1-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-5-metilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de CuI (0,19 g, 1 mmol), CS₂CO₃ (6,85 g, 20 mmol) y 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0,34 g, 2 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó a ta durante 30 min en atmósfera de N₂. Después, a la mezcla de reacción se añadió una solución de 5-metilpiridona (1,09 g, 10 mmol) y 4-(2-fluoro-4-yodobencil) morfolina (3,21 g, 10 mmol) en DMSO (12 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche, se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se diluyó con H₂O (50 ml) se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,70 g, 23 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 303,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (s, 3 H), 3,16-3,32 (m, 4 H), 3,86-3,97 (m, 4 H), 4,44 (s, 2 H), 6,47 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,52-7,55 (m, 1 H), 7,99 (t, 1 H, J = 8,2 Hz).

15 **Ejemplo 2**

1-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona

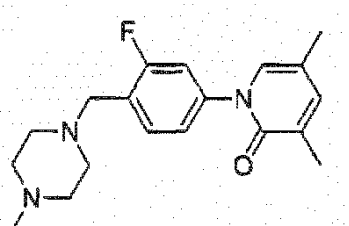


Una mezcla de 3=5-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,22 g, 1,80 mmol), 4-(2-fluoro-4-yodobencil)morfolina (0,58 g, 1,80 mmol), K₂CO₃ (2,48 g, 18 mmol), CuI (0,02 g, 0,1 mmol) y DMF (3 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N₂. El proceso de reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró. Al filtrado se añadió H₂O (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). La capa de CH₂Cl₂ se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, 50 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 317,1 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,61 (s, 2 H), 4,10 (m, 4 H), 4,32 (m, 4 H), 6,97 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 8,1 (s, 1 H).

Ejemplo 3

35 1-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona



Etapa 1) 1-(2-fluoro-4-yodobencil)-4-metilpiperazina

A una mezcla de 2-fluoro-4-yodotolueno (0,94 g, 4,0 mmol) en CCl₄ (40 ml) se añadieron BPO (0,02 g, 0,08 mmol) y NBS (0,78 g, 4,4 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, después se enfrió y se concentró al vacío. Al residuo se añadió una solución de metilpiperazina (2,00 g, 20 mmol) en EtOH (40 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a ta durante una noche y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,69 g, 52 %).

Etapa 2) 1-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,07 g, 0,57 mmol), 1-(2-fluoro-4-yodobencil)-4-metilpiperazina (0,19 g, 0,57 mmol), K₂CO₃ (0,08 g, 0,58 mmol), CuI (0,005 g, 0,026 mmol) y DMF (1 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de

N₂. El proceso de reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a ta. A la mezcla resultante se añadió H₂O (5 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml x 3). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1 : 1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,07 g, 37 %). El compuesto se

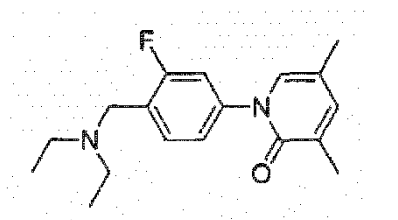
5 caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 317,1 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,08 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,46-2,54 (m, 8 H), 3,61 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,11-7,15 (m, 3 H), 7,47-7,511 (m, 1 H).

10 Ejemplo 4

1-(4-((dietilamino)metil)-3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona



15

Etapa 1) 1-(bromometil)-2-fluoro-4-yodobenceno

A una solución de 2-fluoro-4-yodotolueno (2,83 g, 12 mmol) en CCl₄ (120 ml) se añadieron NBS (2,24 g, 12,6 mmol) y BPO (0,06 g, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 h en atmósfera de N₂, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,16 g, 57 %).

20

Etapa 2) *N*-etil-*N*-(2-fluoro-4-yodobencil) etanamina

25 Una mezcla de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-yodobenceno (1,89 g, 6,0 mmol) y una solución de dietilamina (2,19 g, 30 mmol) en EtOH (60 ml) se agitó a ta durante una noche en atmósfera de N₂, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), y se lavó con agua (100 ml x 3) seguido de salmuera (100 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,72 g, 94 %).

30 Etapa 3) 1-(4-((dietilamino)metil)-3-fluorofenil)-3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona

A una solución de *N*-etil-*N*-(2-fluoro-4-yodobencil)etanamina (1,72 g, 5,60 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió 3,5-dimetil-piridona (0,69 g, 5,60 mmol), *N,N*-dimetil etano-1,2-diamina (0,20 g, 2,24 mmol), CuI (0,21 g, 1,12 mmol) y fosfato potásico (2,38 g, 11,20 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 9 h, después se enfrió a ta y se vertió sobre CH₂Cl₂ (200 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con agua (200 ml x 3) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ / MeOH (V/V) = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,23 g, 14 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

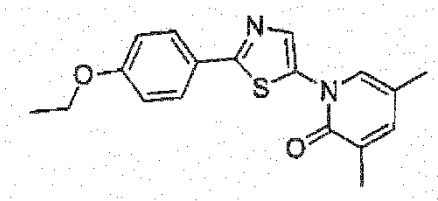
35

EM (IEN, ion pos.) m/z: 303,7 (M+1);

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,06 (t, 6 H, *J* = 7,2 Hz), 2,07 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,53-2,58 (m, 4 H), 3,65 (s, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,15-7,09 (m, 3 H), 7,55 (t, 1 H, *J* = 8,2 Hz).

Ejemplo 6

45 1-(2-(4-etoxifenil)tiazol-5-il)-3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona



50

Etapa 1) 2-(4-hidroxifenil) tiazol

A una mezcla de 4-hidroxibenzotioamida (30,64 g, 0,20 mol) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (31,00 g, 0,20 mol) en EtOH (600 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (34,44 g, 0,20 mol) con agitación a ta. La mezcla de

reacción se calentó a 90 °C durante 24 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con H₂O (200 ml), se ajustó a pH 10 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (21,3 g, 60 %).

5

Etapa 2) 2-(4-etoxifenil) tiazol

A una mezcla de 2-(4-hidroxifenil) tiazol (21,27 g, 0.12 mol) y K₂CO₃ (82,93 g, 0.60 mol) en acetona (1000 ml) se añadió bromoetano (39,24 g, 0.36 mol) con agitación a ta. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 11 h, después se enfrió a ta, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24,54 g, 100 %).

10

Etapa 3) 5-bromo-2-(4-etoxifenil)tiazol

A una solución de 2-(4-etoxifenil) tiazol (1,03 g, 5,00 mmol) en DCM (30 ml) se añadieron NBS (0,98 g, 5,50 mmol) y ácido acético (0,3 ml) con agitación a ta en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 48 °C durante 3 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,34 g, 94 %).

15

20 Etapa 4) 1 -(2-(4-etoxifenil)tiazol-5-il)-3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de CuI (0,038 g, 0,20 mmol), Cs₂CO₃ (0,98 g, 3,00 mmol) y ligando de 8-hidroxiquinolina (0,029 g, 0,20 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a ta durante 30 min en atmósfera de N₂. Después, a la mezcla de reacción se añadió una solución de 3,5-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,30 g, 2,40 mmol) y 5-bromo-2-(4-etoxifenil)tiazol (0,57 g, 2,00 mmol) en DMSO (2 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 12 h, después se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc (V/V) = 1:10) para dar el compuesto del título (0,17 g, 26 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25

EM (IEN, ion pos.) m/z: 327 (M+1);

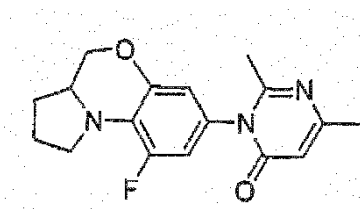
30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (t, 3 H, J= 7,0 Hz), 2,15 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 4,07-4,12 (m, 2 H), 6,95 (d, 2 H, J= 8,8 Hz), 7,16 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 2 H, J= 8,8 Hz).

Ejemplo 13

35

3-(9-fluoro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-7-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



40 Etapa 1) 9-fluoro-7-nitro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazina

A una suspensión de prolinol (2,74 g, 27,11 mmol) y KOH (3,17 g, 56,47 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió 1,2,3-trifluoro-5-nitrobenzoceno (4,00 g, 22,59 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 2), Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,00 g, 93 %).

45

Etapa 2) 9-fluoro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-7-amina

A una solución de 9-fluoro-7-nitro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4] oxazina (4,00 g, 16,79 mmol) en THF (40 ml) se añadió Pd/C (1,50 g). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (3,00 g, 85 %).

50

55 Etapa 3) 3-(9-fluoro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-7-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

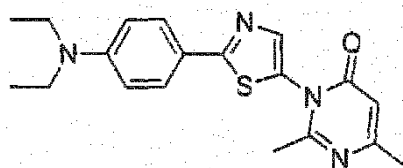
A una solución de 9-fluoro-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-7-amina (2,00 g, 9,61 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) se añadió trimetilaluminio (48 ml, 48 mmol, 1 M en heptano) lentamente en atmósfera de N₂. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a ta durante 40 min, seguido de la adición de una solución de 3-

acetaminocrotonato de metilo (2,66 g, 16,92 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h más, después se inactivaron con una cantidad adecuada de agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,00 g, 33,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

- 5 EM (IEN, ion pos.) m/z: 316,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,52-1,56 (m, 1 H), 1,88-1,90 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,31 (s, 1 H), 3,12-3,18 (c, 1 H), 3,37-3,40 (m, 2 H), 3,79-3,84 (m, 1 H), 4,35 (d, 1 H, *J*= 9,5 Hz), 6,20 (s, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,82 (d, 1 H, *J*= 1,7 Hz).

10 Ejemplo 14

3-(2-(4-(dietilamino)fenil)tiazol-5-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona



15

Etapa 1) 4-(dietilamino)benzamida

A una solución de 4-aminobenzamida (6,81 g, 50 mmol) en DMF (70 ml) se añadieron NaI (22,48 g, 150 mmol) y K₂CO₃ (13,82 g, 100 mmol) seguido de bromoetano (13,62 g, 125 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche, seguido de la adición de bromoetano (13,62 g, 125 mmol). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 110 °C durante 6 h más, después se enfrió a ta. DMF se retiró al vacío. Al residuo se añadió agua (100 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, se filtró y la torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,40 g, 77 %).

25 Etapa 2) 4-(dietilamino)benzotioamida

A una solución de 4-(dietilamino) benzamida (5,66 g, 29,43 mmol) en THF (80 ml) se añadió P₂S₅ (9,81 g, 44,14 mmol) a 50 °C durante un periodo de 1 h. La mezcla se calentó a 55 °C durante 8 h, después se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,23 g, 20 %).

30

Etapa 3) *N,N*-dietil-4-(tiazol-2-il)anilina

A una solución de 4-(dietilamino)benzotioamida (2,29 g, 11 mmol) en EtOH (60 ml) se añadieron 2-bromo-1,1-dimetoxietano (1,86 g, 11 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (1,89 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante una noche, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE / EtOAc/Et₃N (V/V/V) = 2:1 : 0.05) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,40 g, 55 %).

40 Etapa 4) *N,N*-dietil-4-(*S*-nitrotiazol-1-il)anilina

A una mezcla de *N,N*-dietil-4-(tiazol-2-il)anilina (1,39 g, 6,00 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml) se añadió ácido nítrico concentrado (0,45 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, después se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/CH₂Cl₂ (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,73 g, 44 %).

45

Etapa 5) 2-(4-(dietilamino)fenil)tiazol-5-amina

A una solución de *N,N*-dietil-4-(5-nitrotiazol-2-il)anilina (0,73 g, 2,64 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió Pd/C (73 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, 69 %).

55 Etapa 6)

3-(2-(4-(dietilamino)fenil)tiazol-5-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

A una solución de 2-(4-(dietilamino)fenil)tiazol-5-amina (0,45 g, 1,82 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió trimetilaluminio (4,5 ml, 9,0 mmol, 2 M en tolueno) gota a gota a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (315 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro

60

(5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (22 mg, 3 %). El compuesto se caracterizó por los

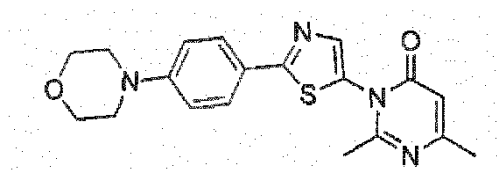
5 siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 355,2 (M+1);

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,89 (t, 6 H, $J=12,0$ Hz), 2,08 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,95-3,02 (m, 4 H), 6,33 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H, $J=12,0$ Hz), 7,72-7,74 (m, 2 H), 7,87 (d, 1 H, $J=4,0$ Hz), 7,95-7,98 (m, 1 H).

10 Ejemplo 15

2,6-dimetil-3-(2-(4-morfolinofenil)tiazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona



15

Etapa 1) 4-morfolinobenzamida

A una solución de 4-aminobenzamida (6,81 g, 50 mmol) en DMF (70 ml) se añadieron NaI (22,48 g, 150 mmol) y K_2CO_3 (13,82 g, 100 mmol). La mezcla se calentó a 140°C y se añadió 2,2'-diclorodietil éter (1430 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 5 h y se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se agitó durante 10 min, y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,60 g, 64 %).

20

Etapa 2) 4-morfolinobenzotioamida

A una solución de 4-morfolinobenzamida (4,91 g, 23,80 mmol) en THF (70 ml) se añadió reactivo de Lawesson (10,60 g, 26,20 mmol) con agitación. La mezcla se calentó a 70°C durante 4 h, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. Se añadió CH_2Cl_2 (30 ml) y agua (100 ml) al residuo. Después, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,41 g, 8,33 %).

25

30

Etapa 3) 4-(4-(tiazol-2-il)fenil) morfolina

A una solución de 4-morfolinobenzotioamida (2,22 g, 10 mmol) en EtOH (50 ml) se añadieron 2-bromo-1,1-dimetoxietano (1,69 g, 10 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1,90 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante una noche, después se enfrió a ta y se filtró. La torta de filtro se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,00 g, 81 %).

35

Etapa 4) 4-(4-(5-nitrotiazol-2-il)fenil)morfolina

A una mezcla de 4-(4-(tiazol-2-il)fenil)morfolina (2,00 g, 8,13 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (25 ml) se añadió ácido nítrico concentrado (0,60 ml) a -10°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4,5 h, después se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (60 ml x 3). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,70 g, 30 %).

40

45

Etapa 5) 2-(4-morfolinofenil) tiazol-5-amina

A una solución de 4-(4-(5-nitrotiazol-2-il)fenil) morfolina (0,70 g, 2,44 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió Pd/C (70 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,20 g, 32 %).

50

Etapa 6) 2,6-dimetil-3-(2-(4-morfolinofenil)tiazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona

A una solución de 2-(4-morfolinofenil)tiazol-5-amina (0,20 g, 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trimetilaluminio (2,3 ml, 4,6 mmol, 2 M en tolueno) gota a gota a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (132 mg, 0,84 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (20 mg, 7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55

60

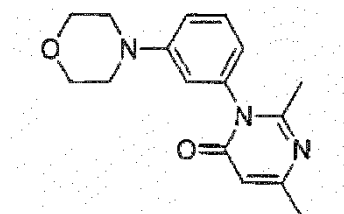
EM (IEN, ion pos.) m/z; 369,1 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,20 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,62-2,84 (m, 2 H), 3,06-3,10 (s, 2 H), 3,63-3,66 (m, 4 H), 6,32 (s, 1 H), 7,26 (d, 1 H, *J*=4,2 Hz), 7,32 (d, 2 H, *J*= 3,2 Hz), 7,77 (d, 1 H, *J*= 2,4 Hz), 7,84 (d, 1H,*J*= 3,6 Hz), 8,02-8,05 (m, 1 H).

5

Ejemplo 16

2,6-dimetil-3-(3-morfolinofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona



10

Etapa 1) *tert*-butil (3-nitrofenil) carbamato de *tert*-butilo

15

A una solución de 3-nitroanilina (6,91 g, 50 mmol) en THF (150 ml) se añadieron Boc²O (13,10 g, 60 mmol) y DMAP (1,53 g, 12,5 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de N₂, después se enfrió a *ta* y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml). Después, la solución se lavó con agua (200 ml x 3) y salmuera (200 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (10,75 g, 90 %).

20

Etapa 2) *tert*-butil (3-aminofenil) carbamato de *tert*-butilo

25

A una solución de (3-nitrofenil) carbamato de *tert*-butilo (10,75 g, 45,12 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió el catalizador Pd al 10 %/C (0,48 g). La mezcla de reacción se agitó a *ta* bajo atmósfera de H₂ durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (7,59 g, 81 %).

30

Etapa 3) (3-morfolinofenil) carbamato de *tert*-butilo

35

A una suspensión de (3-aminofenil)carbamato de *tert*-butilo (7,59 g, 36,40 mmol), K₂CO₃ (10,06 g, 72,80 mmol) y NaI (16,37 g, 109,20 mmol) en DMF (300 ml) se añadió 2,2'-diclorodietil éter (5,73 g, 40,1 mmol) lentamente a 150 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante una noche, después se enfrió a *ta*, se vertió sobre agua (700 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x 3) y salmuera (200 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V / V)= 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,91 g, 58 %).

35

Etapa 4) 3-morfolinoanilina

40

Una solución de (3-morfolinofenil) carbamato de *tert*-butilo (5,91 g, 21,20 mmol) en una solución de HCl (106 ml, 106,0 mmol, 1 M en MeOH) se agitó a *ta* durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml). La solución se basificó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (3,42 g, 91 %).

45

Etapa 5) 2,6-dimetil-3-(3-morfolinofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

50

A una solución de 3-morfolinilanilina (3,42 g, 19,20 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió trimetilaluminio (96 ml, 96 mmol, 1 M en tolueno) cuidadosamente en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 30 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (3,29 g, 19,20 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante una noche, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) - 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,73 g, 13 %), El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

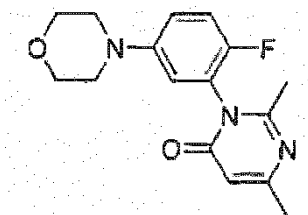
55

EM (IEN, ion pos.) m/z; 286,3 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,19 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,17-3,19 (m, 4 H), 3,84 (t, 4 H, *J* = 4,8 Hz), 6,28 (s, 1 H), 6,66 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz), 6,98 (d, 1 H, *J*= 9,3 Hz), 7,40 (t, 1 H, *J*= 8,2 Hz).

Ejemplo 17

3-(2-fluoro-5-morfolinofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapa 1) (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *terc*-butilo

10 A una solución de 2-fluoro-5-nitroanilina (4,68 g, 30 mmol) en THF (150 ml) se añadieron BoC_2O (9,82 g, 45 mmol) y DMAP (7,33 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de N_2 , después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml x 3) y salmuera (200 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (3,54 g, 40 %).

15

Etapa 2) (2-fluoro-5-aminofenil)carbamato de *terc*-butilo

20 A una solución de (2-fluoro-5-nitrofenil) carbamato de *terc*-butilo (3,54 g, 13,8 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió el catalizador Pd al 10 %/C (0,15 g). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H_2 durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (2,02 g, 65 %).

Etapa 3) (2-fluoro-5-morfolinofenil)carbamato de *terc*-butilo

25 A una mezcla de (2-fluoro-5-aminofenil) carbamato de *terc*-butilo (2,02 g, 8,93 mmol), K_2CO_3 (2,47 g, 17,86 mmol) y NaI (4,02 g, 26,79 mmol) en DMF (60 ml) se añadió 2,2'-diclorodietil éter (1,28 g, 8,93 mmol) lentamente a 150 °C en atmósfera de N_2 . La reacción se calentó a 150 °C durante una noche, después se enfrió a ta, se vertió sobre agua (200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml x 2), Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,93 g, 35 %).

30

Etapa 4) 2-fluoro-5-morfolinoanilina

35 Una mezcla de (2-fluoro-5-morfolinofenil) carbamato de *terc*-butilo (0,93 g, 3,14 mmol) y una solución de HCl (31 ml, 31 mmol, 1 M en MeOH) se agitó a ta durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (150 ml). La solución se basificó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,35 g, 57 %).

40

Etapa 5) 3-(2-fluoro-5-morfolinofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

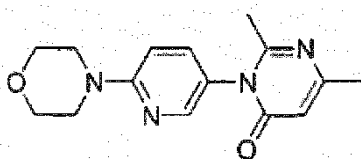
45 A una solución de 2-fluoro-5-morfolinoanilina (0,35 g, 1,78 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trimetilaluminio (3,3 ml, 6,6 mmol, 2 M en tolueno) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (0,30 g, 1,78 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (80 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,37 g, 69 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50

EM (IEN, ion pos.) m/z: 304,2 (M+1);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,23 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,11-3,14 (m, 4 H), 3,85 (t, 4 H, J = 4,8 Hz), 6,29 (s, 1 H), 6,70-6,71 (m, 1 H), 6,96-7,00 (m, 1 H), 7,18 (t, 1 H, J = 9,0 Hz).**Ejemplo 25**

2,6-dimetil-3-(6-morfolinopiridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1) 4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina

5 Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (3,17 g, 20 mmol), morfolina (2,00 g, 23 mmol) y Et₃N (2,43 g, 24 mmol) en EtOAc (200 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió a ta, y se lavó con agua (100 ml x 3). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,89 g, 93 %).

10 Etapa 2) 6-morfolinopiridin-3-amina

A una solución de 4-(5-nitropiridin-2-il) morfolina (3,89 g, 18,60 mmol) en THF (100 ml) se añadió el catalizador Pd/C (0,5 g). La reacción se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3,30 g, 99 %).

15

Etapa 3) 2,6-dimetil-3-(6-morfolmopiridin-3-il)pirimidin-4(3H)-ona

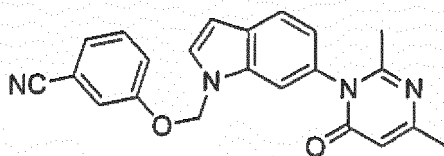
A una solución de 6-morfolinopiridin-3-amina (1,79 g, 10 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió trimetilaluminio (40 ml, 40 mmol, 1 M en heptano) cuidadosamente en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a ta durante 30 min, seguido de la adición de una solución de 3-acetaminocrotonato de metilo (1,89 g, 12 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). La reacción se agitó a ta durante 6 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,11 g, 39 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25 EM (IEN, ion pos.) m/z: 287,2 (M+1);
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,22 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,54-3,60 (m, 4 H), 3,83 (t, 4 H, J= 4,9 Hz), 6,29 (s, 1 H), 6,74 (d, 1 H, J= 8,8 Hz), 7,33 (dd, 1 H, J₁ = 2,1 Hz, J₂ = 8,8 Hz), 8,00 (d, 1 H, J= 2,6 Hz).

Ejemplo 48

30

3-((6-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1 (6H)-il)-1H-indol-1-il)metoxi)benzonitrilo



35 Etapa 1) 3-((6-nitro-1H-indol-1-il)metoxi)benzonitrilo

A una mezcla de NaH (3,0 g, 75,0 mmol, 60 %) en DMF (20 ml) se añadieron una solución de 6-nitro-1H-indol (4,86 g, 30,0 mmol) en DMF (10 ml) y una solución de 3-hidroxibenzonitrilo (3,57 g, 30,0 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de diyodometano (7,5 ml, 90,0 mmol) en DMF (10 ml) lentamente sin luz y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. Después, la mezcla se inactivó con agua y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (30 ml x 6) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,47 g, 51 %).

45

Etapa 2) 3-((6-amino-1 H-indol-1-il)metoxi)benzonitrilo

A una mezcla de 3-((6-nitro-1 H-indol-1-il)metoxi)benzonitrilo (3,0 g, 10,2 mmol), THF (80 ml) y agua (40 ml) se añadieron polvo de hierro (2,86 g, 51,2 mmol) y NH₄Cl (1,09 g, 20,4 mmol) y la mezcla se agitó a 64 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a ta y a la mezcla resultante se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (30 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml x 3), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,76 g, 65 %).

55

Etapa 3) *N*-(1-((3-cianofenoxi)metil)-1*H*-indol-6-il)-3-oxobutanamida

5 A una solución de 3-((6-amino-1*H*-indol-1-il)metoxi)benzocitrilo (2,62 g, 9,95 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió acetil ceteno (1,0 g, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,70 g, 78 %).

Etapa 4) (*Z*)-3-amino-*N*-(1-((3-cianofenoxi)metil)-1*H*-indol-6-il)but-2-enamida

10 Una mezcla de *N*-(1-((3-cianofenoxi) metil)-1*H*-indol-6-il)-3-oxobutanamida (1,04 g, 2,99 mmol), MeOH (20 ml) y amoniaco (20 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5) 3-((6-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)metoxi)benzocitrilo

15 Una mezcla de (*Z*)-3-amino-*N*-(1-((3-cianofenoxi)metil)-1*H*-indol-6-il)but-2-enamida (1,04 g, 3,00 mmol) y ortoacetato de trietilo (20 ml) se agitó a 130 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (V/V) 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (272 mg, 25 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 371,1 (M+1);

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,05 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 6,25 (s, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 6,64-6,63 (d, 1H, *J*= 3,2 Hz), 7,01-6,99 (dd, 1 H, 1,4 Hz, 8,3 Hz), 7,39-7,37 (m, 1 H), 7,51-7,44 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,72-7,68 (m, 3 H).

25 **EL MÉTODO DEL EXPERIMENTO CON CÉLULAS**

1. Sembrar células Taking BHK-21 en su fase de crecimiento exponencial, recoger y contar las células que se han sometido a cultivo de transferencia con digestión tras crecimiento de fusión al 85-95 %, ajustando la densidad celular a 2 x 10⁴ células por mililitro, sembrando las células en placas de 96 pocillos, 100 µl/ pocillo, las células se incubaron en una incubadora que contenía CO₂ al 5 % a 37 °C.

2. Dosificación de las células

35 El líquido transparente superior de las placas de 96 pocillos se retiró después de que las células se adhirieran a la pared durante 24 horas. Los anteriores compuestos se pasaron a soluciones de diferente concentración y las soluciones se añadieron a los pocillos, 100 µl/pocillo. Con 3 réplicas de cada concentración de solución, las células se subcultivaron 48 horas después de la dosificación.

40 3. Para analizar la densidad óptica, 10 µl de solución CCK-8 se añadió a cada pocillo 48 horas después de la dosificación, y se incubó durante 2 horas. Se determinó la densidad óptica (A) de cada pocillo usando un lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm. El cálculo de la relación de inhibición de la proliferación celular de cada compuesto se basa en A, y la relación de inhibición de la proliferación celular (relación de inhibición, IR) = (1-valor del grupo experimental (A₁)/valor del grupo del control (A₀)) x100 % y la CI₅₀ de cada compuesto a las 48 horas se calculó mediante un programa informático de procesamiento de datos.

45 Tabla 2 Datos de actividad

Ejemplo	CI ₅₀ (mM)	Proporción con PFD (múltiple)	ejemplo	CI ₅₀ (mM)	Proporción con PFD (múltiple)
1	B	F	40	A	E
7	B	G	41	A	E
8	C	G	42	A	E
10	D	H	45	A	E
11	C	G	46	C	G
12	C	G	47	B	G
13	C	G	48	B	F
15	B	G	49	A	E
18	B	G	50	A	E
19	C	G	51	A	E

ES 2 716 008 T3

20	A	E	52	B	F
21	C	G	53	B	F
22	B	E	55	A	E
23	B	E	56	A	E
24	A	E	57	A	E
27	N/A	N/A	58	B	E
28	D	G	59	B	E
29	C	G	60	B	F
30	B	F	62	B	E
31	D	G	63	A	E
32	B	G	64	B	F
33	B	E	65	A	E
34	D	G	66	B	F
35	D	G	67	B	E
36	D	G	68	B	E
37	D	G	69	A	E
38	B	F	70	N/A	N/A
39	N/A	N/A	71	A	E

N/A: No hay actividad inhibidora en el intervalo de las concentraciones de ensayo del compuesto y la actividad inhibidora no aumenta con la concentración experimental.

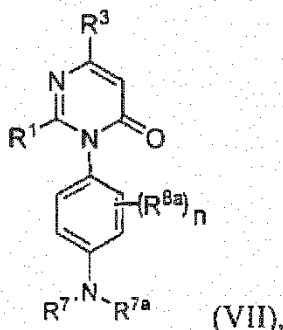
A: $CI_{50} = 0 - 0,10$; B: $CI_{50} = 0,11-1,00$; C: $CI_{50} = 1,01 - 2,00$; P: $CI_{50} > 2,00$; E: La proporción con PFD > 20; F: La proporción con PFD = 10 - 20; G: La proporción con PFD = 1-10; H: La proporción ratio con PFD = 0-1.

El múltiplo es la proporción entre la CI_{50} de Pirfenidona y la CI_{50} del compuesto; cuanto mayor sea el múltiplo, mejor será la actividad inhibidora *in vitro* del compuesto.

- 5 Las características comunes de la fibrosis orgánica es la expansión de la matriz extracelular (ECM) y la remodelación estructural de órganos y tejidos, donde muchas citoquinas (CK) participan en el proceso. Se ha comprobado que en el cribado experimental *in vitro*, los compuestos divulgados en el presente documento son más activos que el BFNT, y una parte de los compuestos son 20 veces más activos que BFNT. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden evitar la reacción fototóxica producida por el BFNT, que es eficaz como compuesto antifibrótico.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (VII):



5

o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, un metabolito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 en donde R¹ es H, F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, o cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, en donde cada G es O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- o -NHC(=O)NH-; cada p y m es independientemente 0, 1, 2 o 3; o en donde cada uno de aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, y cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m- está opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, ciano, etinilo, metoxi, etoxi o propinilo;

15 R³ es H, F, Cl, I, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heteroaril C₁₋₉-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, heterocicliil C₂₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, o cicloalquil C₃₋₁₀-(CH₂)_p-G-(CH₂)_m-, en donde cada G es O, S, NR⁵, C(=O), -C(=O)NH-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)- o -NHC(=O)NH-; cada p y m es independientemente 0, 1, 2 o 3;

20 cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquil C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃-, aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₃-, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₃-, arilo C₆₋₁₀-, heteroarilo C₁₋₉-, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀;

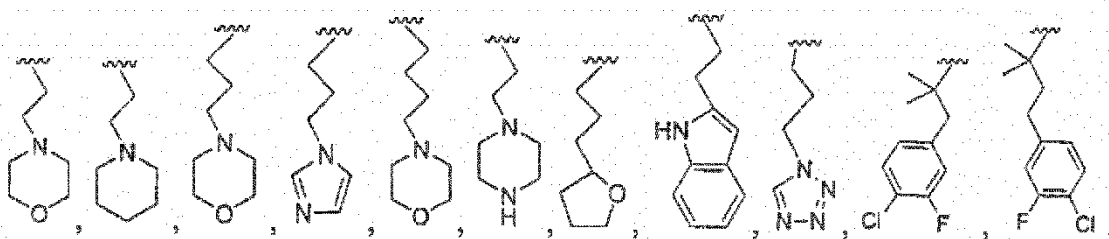
25 cada R⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalifático C₁₋₆, hidroxialifático C₁₋₆, aminoalifático C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alifático C₁₋₆-, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₆-, heteroaril C₁₋₉-alifático C₁₋₆-, heterocicliil C₂₋₁₀-alifático C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, heteroarilo C₁₋₉-, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀;

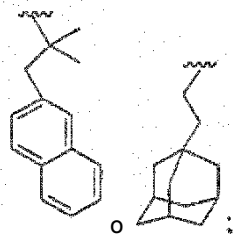
30 cada R^{7a} es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalifático C₁₋₆, hidroxialifático C₁₋₆, aminoalifático C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆-alifático C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆-alifático C₁₋₆-, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₆-, heteroaril C₁₋₉-alifático C₁₋₆-, heterocicliil C₂₋₁₀-alifático C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, heteroarilo C₁₋₉-, heterocicliilo C₂₋₁₀ o carbocicliilo C₃₋₁₀; o

35 R⁷ y R^{7a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 3-8 miembros sustituido o no sustituido;

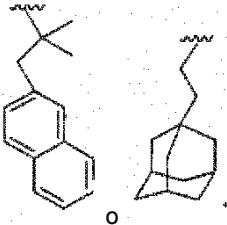
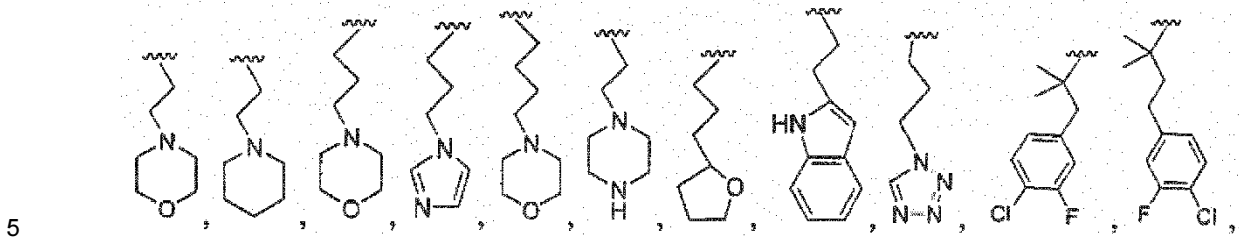
35 cada R^{8a} es independientemente H, hidroxilo, amino, F, Cl, Br, I, -N(CH₃)₂, ciano, nitro, mercapto, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉; y n es 0, 1, 2 o 3.

40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆,



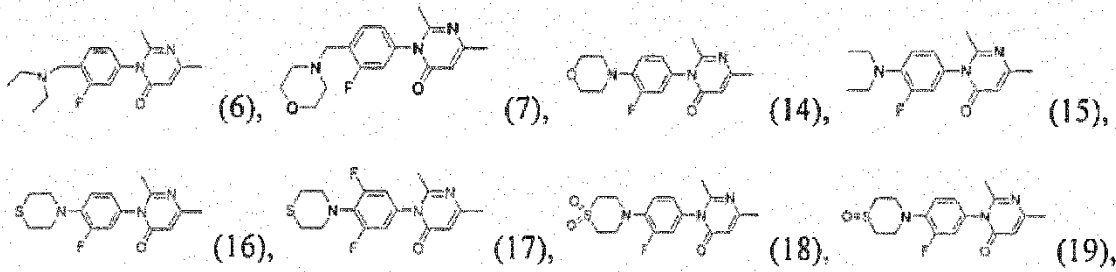


y cada R^{7a} es independientemente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₆,

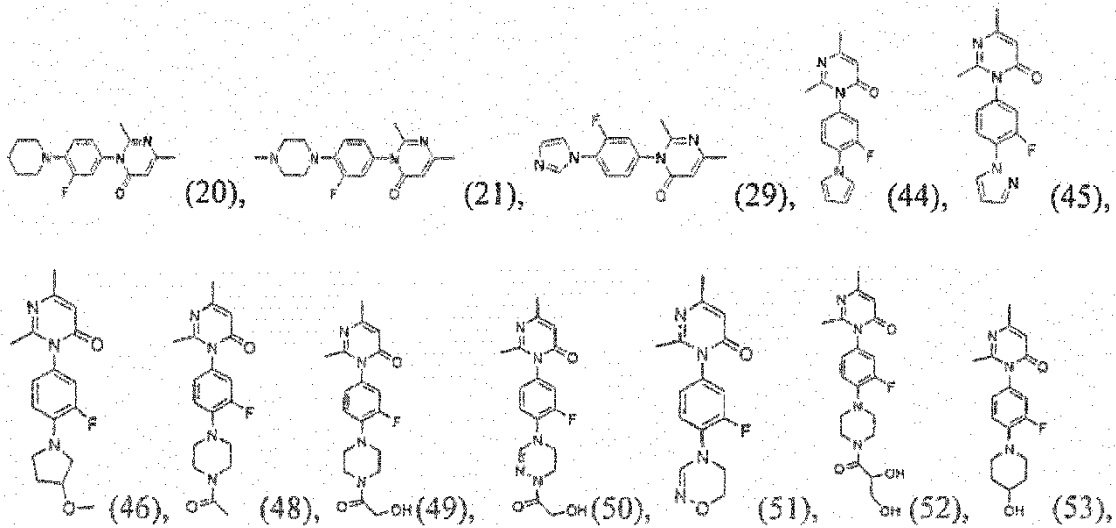


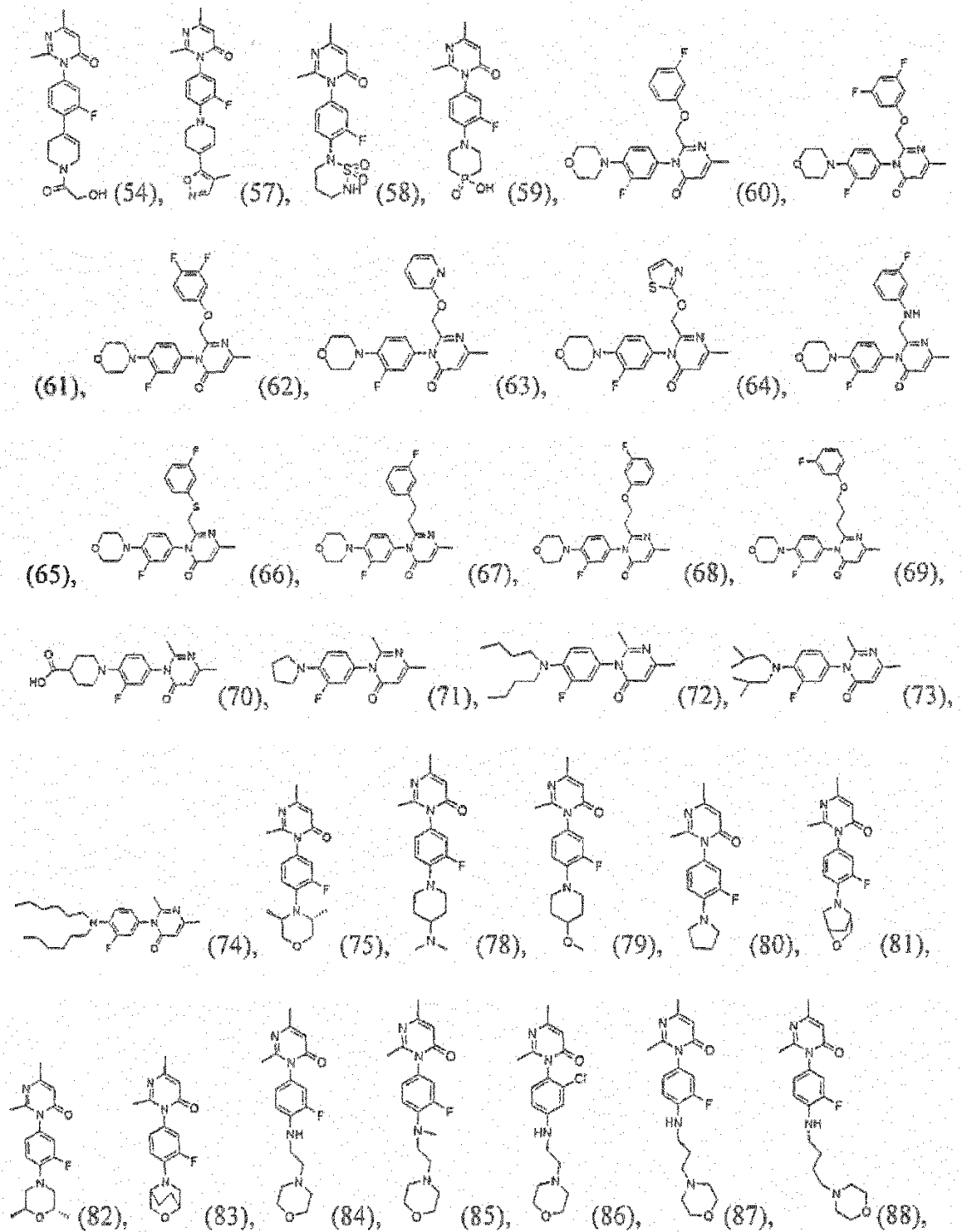
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:

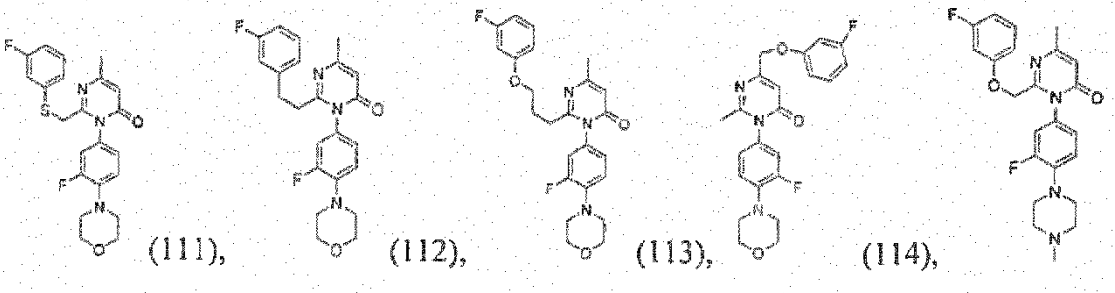
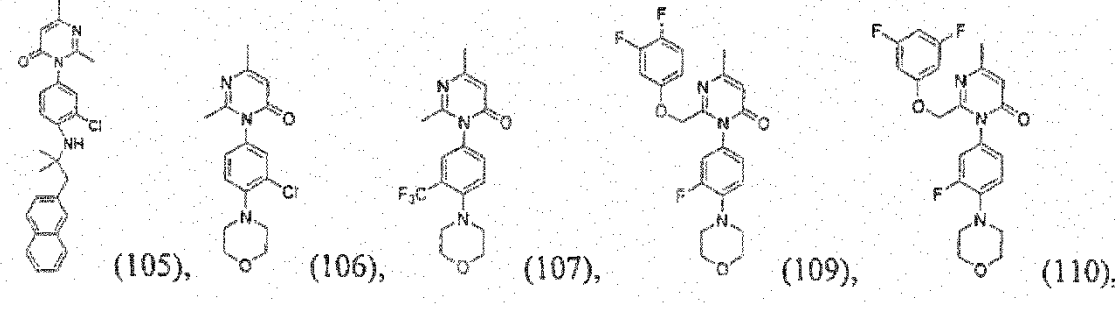
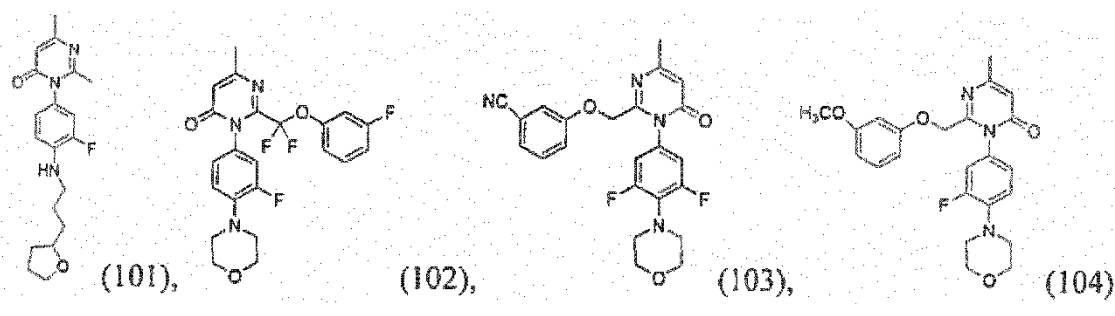
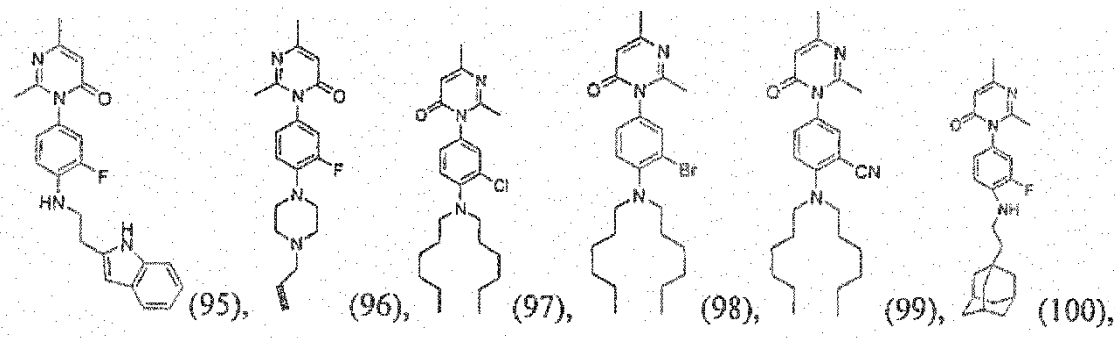
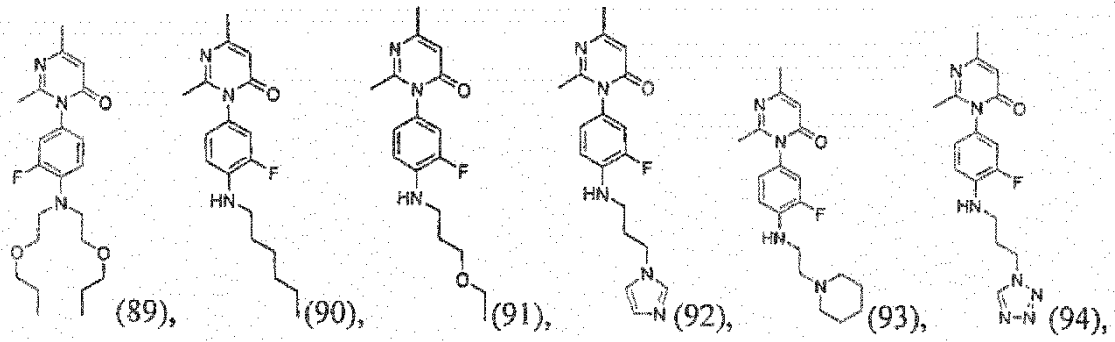
10

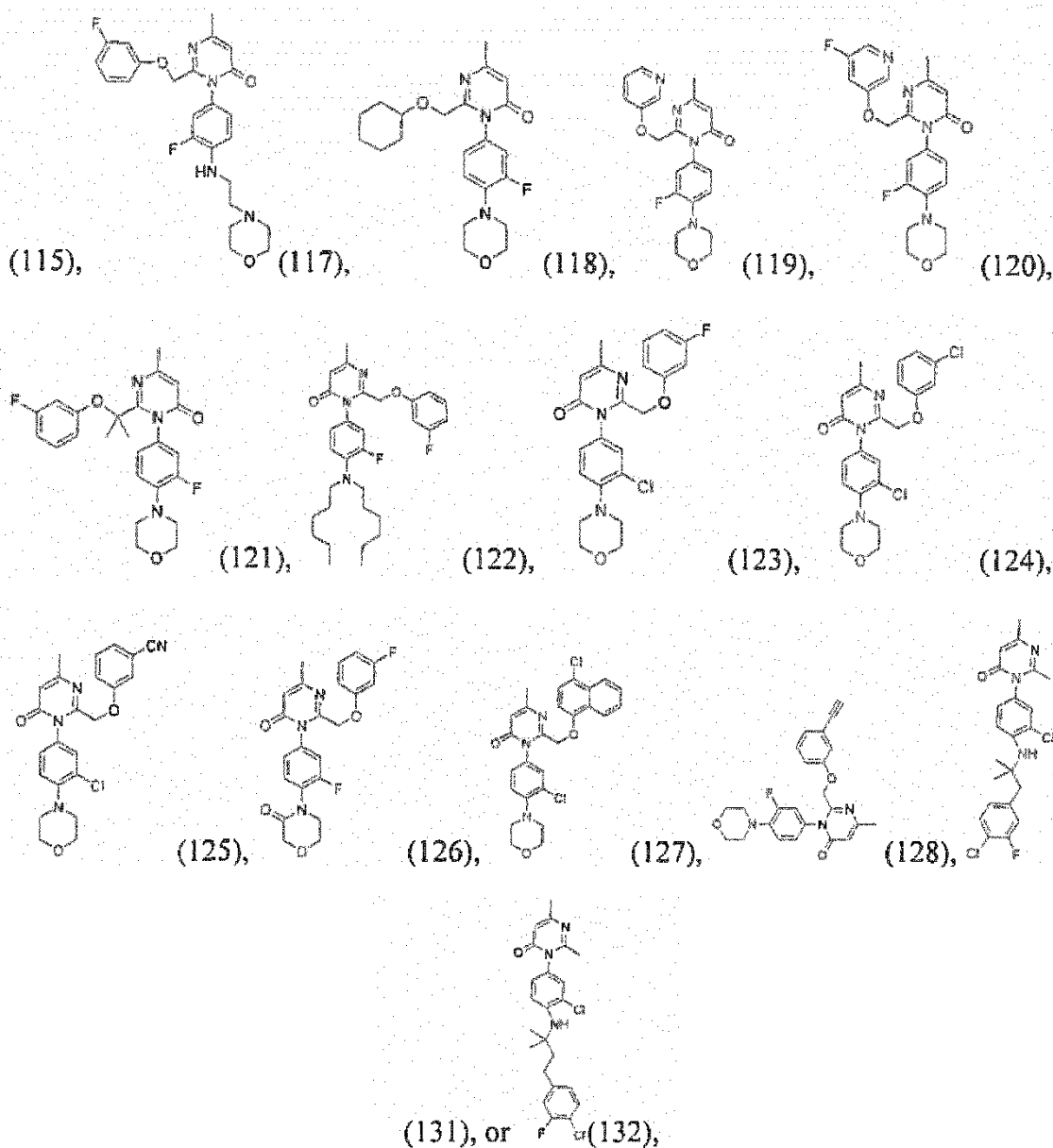


15









5

10 o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y un transportador, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en la prevención o el tratamiento de la fibrosis de órganos o tejidos, o para disminuir la gravedad de la fibrosis de órganos o tejidos en un paciente.

20 6. El compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el trastorno de fibrosis de órganos o tejidos es fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática,
 25 vascular; y en donde las adherencias postquirúrgicas son cicatrización o curación de cicatrices.