

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 975**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
C07D 239/46 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2015 PCT/US2015/030641**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15175707**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2015 E 15727138 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3143013**

54 Título: **Moduladores de hsp70 y métodos para fabricar y utilizar el mismo**

30 Prioridad:

13.05.2014 US 201461992838 P

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

23.07.2020

73 Titular/es:

**MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER
CENTER (100.0%)
1275 York Avenue
New York, NY 10065, US**

72 Inventor/es:

**CHIOSIS, GABRIELA;
KANG, YANLONG;
PATEL, HARDIK J.;
PATEL, MAULIK;
OCHIANA, STEFAN;
RODINA, ANNA;
TALDONE, TONY y
SHRESTHA, LIZA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 774 975 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

Moduladores de hsp70 y métodos para fabricar y utilizar el mismo

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente estadounidense provisional de n.º 61/992,838, presentada el 13 de mayo de 2014.

ANTECEDENTES

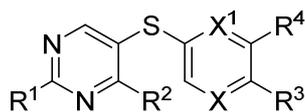
10 Los miembros de la familia de proteínas del choque térmico 70 (Hsp70) son potentes proteínas con papeles importantes en la neoplasia, como la inhibición de la apoptosis, inducción de resistencia a la quimioterapia y regulación de la estabilidad de las oncoproteínas. Específicamente, la expresión de Hsp70 bloquea la apoptosis en varios niveles y, a este respecto, la chaperona inhibe los efectores clave de la maquinaria apoptótica, y también facilita la degradación mediada por el proteosoma de las proteínas reguladoras de la apoptosis. La contribución de las isoformas de Hsp70 a la tumorigénesis se realiza principalmente por su papel como cochaperonas de la proteína del choque térmico 90 (Hsp90), una proteína de choque térmico que regula las actividades de transformación de varias cinasas y de factores de transcripción. En este proceso, Hsp70 inicia la asociación de la proteína cliente con la Hsp90 a través de una proteína puente denominada proteína de organización de HSP (HOP). Estas funciones biológicas proponen Hsp70 como una importante diana cuya inhibición o regulación por defecto puede dar como resultado una amplia gama de células cancerosas, y también la inhibición de las rutas de señalización implicadas en la tumorigénesis y metástasis. Debido a estas funciones, no es sorprendente que Hsp70 esté frecuentemente expresada en exceso en el cáncer, donde se cree que la expresión elevada es una causa de la resistencia a la quimioterapia y a otros tratamientos. Este doble papel de Hsp70 en el cáncer, es decir, cochaperona de Hsp90 y como molécula antiapoptótica, sugiere que la inhibición de Hsp70 puede ofrecer una valiosa estrategia anticancerosa, tal como está respaldado mediante los estudios de silenciamiento de Hsp70.

25 Recientemente, se ha dedicado mucho esfuerzo al descubrimiento de inhibidores de Hsp70 y, de forma no sorprendente, se ha notificado que las moléculas derivadas de numerosas clases químicas interactúan a través de una variedad de Hsp70. Estos esfuerzos se han centrado bien en la competencia directa con el ATP, que consigue potencia pero una actividad celular limitada, o por mecanismos alostéricos. Aunque se ha notificado que estas moléculas desencadenan sus efectos mediante un mecanismo Hsp70, es posible que también actúen mediante otros múltiples mecanismos no relacionados y también inespecíficos. Además, estas moléculas tienden a estar impedidas mediante un SAR no tratable donde cambios poco importantes dan como resultado alteraciones de la actividad muy importantes.

35 Se ha demostrado que Hsp70 es una diana farmacológica más difícil que Hsp90, lo que se puede atribuir a varios motivos. A diferencia de Hsp90, no existe ningún producto natural análogo de fármaco para el que estén disponibles estructuras cristalinas de unión a Hsp70 para guiar el diseño farmacológico. Además, el bolsillo de unión a nucleótido de Hsp70 es notablemente más hidrófilo que el de Hsp90, lo que requiere que el ATP se una en una conformación más extendida con contactos polares profundos dentro del bolsillo de unión. Los inhibidores competitivos reversibles suponen un desafío de desarrollo especial, debido a la elevada afinidad de Hsp70 por el ADP y las elevadas concentraciones intracelulares del ATP. Aunque se ha demostrado que Hsp90 es bastante interactivo con numerosos inhibidores de molécula pequeña usados en tratamientos, hasta la fecha, ningún inhibidor de Hsp70 se ha estudiado en ensayos clínicos. Además, los inhibidores de las proteínas del choque térmico 70 se describen por Kang et al. en J. Med. Chem., 2014, 57, 1188-1207 y por Taldone et al. en J. Med. Chem., 2014, 57, 1208-1224.

SUMARIO DE LA INVENCION

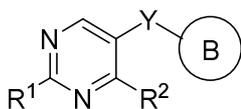
40 La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos novedosos para su uso en la modulación del Hsp70. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



45 I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

- 5 En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II y un transportador farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inhibición de la actividad de Hsp70. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inhibición de la actividad de Hsp70, comprendiendo el uso poner en contacto Hsp70 con un compuesto de fórmula I o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inhibición de la actividad de Hsp70, comprendiendo el uso poner en contacto Hsp70 con un compuesto de fórmula II o una

15 composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la activación de una caspasa en células. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la activación de una caspasa en células, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto de fórmula I o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la activación de una caspasa en células, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto de fórmula II o una

20 composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inducción de la muerte celular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inducción de la muerte celular, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto de fórmula I o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inducción de la muerte celular, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto de fórmula II o una

25 composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inducción de la apoptosis. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inducir la apoptosis, que comprende administrar a las células un compuesto de fórmula I o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para uso en la inhibición del crecimiento celular. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inhibición del crecimiento celular, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto de fórmula I o una

30 composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inhibición del crecimiento celular, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto de fórmula II o una composición del mismo. En algunas realizaciones, las células del uso provisto son resistentes a los inhibidores de Hsp90.

40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno o dolencia sensible a la inhibición de Hsp70, comprendiendo el uso administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno o dolencia sensible a la inhibición de Hsp70, comprendiendo el uso administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o una composición del mismo.

50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que lo padece. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que lo padece, comprendiendo el uso administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto que lo padece, comprendiendo el uso administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o una composición del mismo. En algunas realizaciones, un cáncer en el uso provisto es resistente al tratamiento con inhibidores de Hsp90.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. A: Hsp70 regula varios complejos de proteínas antiapoptóticas; efectos revertidos mediante el tratamiento con el compuesto 32. Células de cáncer de mama MDA-MB-468 triple negativo se trataron con el compuesto 32 inhibidor de Hsp70 o con el compuesto PU-H71 inhibidor de Hsp90, y las proteínas se analizaron mediante transferencia Western. *B:* El compuesto 32 retiene la actividad en linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) con resistencia inducida a PU-H71. *C:* El espectro de las DLBCL sensibles a PU-H71 y al compuesto 32 no solapan.

DEFINICIONES

Determinados compuestos de la presente divulgación, y las definiciones de grupos funcionales específicos, se describen con más detalle a continuación. Para los fines de la presente divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión del CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interna, y los grupos funcionales específicos se han definido de manera general como se describe en dicho documento. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica, así como los restos funcionales específicos y su reactividad, se han descrito en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999.

Tal como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones deberían aplicarse salvo que se indique otra cosa.

El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se usan en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-12 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbocíclico" o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₆ que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, sin carácter limitante, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "cicloalifático", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos saturados o parcialmente saturados, que tienen de 3 a 14 miembros, donde el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido tal como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento. Los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, norbornilo, adamantilo, y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene 3-6 átomos de carbono. El término "cicloalifático" también puede incluir anillos alifáticos que están condensados con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos tales como decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático. En algunas realizaciones, un grupo carbocíclico es bicíclico. En algunas realizaciones, un grupo carbocíclico es tricíclico. En algunas realizaciones, un grupo carbocíclico es policíclico. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₆ monocíclico, o a un hidrocarburo C₈-C₁₀ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula, o un hidrocarburo C₉-C₁₆ tricíclico, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" recibe su significado habitual en la técnica, y puede incluir grupos alifáticos saturados, incluidos grupos alquilo de cadena lineal, grupo alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En algunas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₁-C₂₀ para la cadena lineal, C₂-C₂₀ para la cadena ramificada) y, alternativamente, aproximadamente 1-10. En algunas realizaciones, un anillo cicloalquilo tiene aproximadamente 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo, donde dichos anillos son monocíclicos o bicíclicos y, alternativamente, aproximadamente 5, 6 o 7 átomos de carbono en la estructura de anillo. En algunas realizaciones, un grupo alquilo puede ser un grupo alquilo inferior, donde un grupo inferior comprende 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₄ para los alquilos inferiores de cadena lineal).

Tal como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que tiene uno o más dobles enlaces.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilino" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que tiene uno o más triples enlaces.

El término "heteroalquilo" recibe su significado habitual en la técnica, y se refiere a grupos alquilo tal como se describen en el presente documento en los que uno o más átomos de carbono se han sustituido con un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, y similares). Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, alcoxi, poli(etilenglicol), amino sustituido con alquilo, tetrahidrofurano, piperidino, morfolino, etc.

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

El término "insaturado", tal como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "arilialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema incluye de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" se puede utilizar de forma indistinta con el término "anillo de arilo".

En determinadas realizaciones de la presente divulgación, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, aunque no de forma limitativa, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que también puede tener uno o más sustituyentes. También se incluyen en el alcance del término "arilo", tal como se usa en el presente documento, un grupo donde un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridino, o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados en solitario o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo", o "heteroalcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 14 átomos del anillo, preferentemente 5, 6, o 9 átomos del anillo; que tienen 6, 10, o 14 π electrones compartidos en una distribución cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, de uno o a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada del nitrógeno, o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furano, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizino, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", tal como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se ha condensado con uno o más anillos de arilo, cicloalifático, o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofurano, dibenzofurano, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizino, carbazolilo, acridinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, and pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-one. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede utilizar indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de dichos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. Los términos "heteroaralquilo" y "heteroarilalquilo" se refieren a un grupo alquilo sustituido por un resto heteroarilo, donde las partes de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocicilo", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente y se refieren a un resto monocíclico estable de 3 a 14 miembros o bicíclico de 7-14 miembros o heterocicilo policíclico de 3 a 14 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, tal como se usa en el presente documento. Cuando se utiliza en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidino) o NR⁺ (como en pirrolidino N-sustituido).

Un anillo heterocíclico se puede añadir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que sea resultado de una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenil pirrolidino, piperidino, pirrolino, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidino, piperazino, dioxano, dioxolano, diazepino, oxazepino, tiazepino, morfolino, and quinuclidino. Los términos "heterociclo", "heterocicilo", "heterocicilo", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se utilizan indistintamente en el presente documento y también incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, tales como indolino, 3H-indolilo, cromano, fenantridino, o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocicilo. Un grupo heterocíclico puede ser monocíclico o bicíclico. El término "heterocicilalquilo" se refiere

a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, donde las partes de alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas.

5 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye que incluye al menos un doble o triple enlace. Se pretende que la expresión "parcialmente insaturado" abarque anillos con múltiples sitios de insaturación, pero no se pretende que incluya restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones "farmacéuticamente aceptables", que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, formulados junto con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables (aditivos) y/o diluyentes. Como se describe detalladamente, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden formular específicamente para su administración en forma sólida o líquida, incluidos los adaptados para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, maceraciones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los destinados a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; administración tópica, por ejemplo, en forma de crema, pomada, o un parche de liberación controlada, o una pulverización aplicada a la piel, pulmones, o cavidad oral; por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; por vía sublingual; por vía ocular; por vía transdérmica; o por vía nasal, pulmonar y otras superficies de mucosas.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del criterio médico razonado, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones de una forma excesiva, en correspondencia con una relación beneficio/riesgo razonable.

25 La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, o material que encapsula un disolvente, implicado en el arrastre o transporte del compuesto sujeto desde un órgano, o parte del cuerpo, hasta otro órgano, o parte del cuerpo. Cada transportador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatibles con el resto de ingredientes de la formulación, sin ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como maíz del sudoeste y ceras para supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y 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 exenta de pirógenos; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de pH tamponado; poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y otras sustancias no tóxicas compatibles utilizadas en las formulaciones farmacéuticas.

40 A menos que se establezca de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada estereocentro, los isómeros de doble enlace Z y E y los isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la divulgación. A menos que se establezca de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación.

45 Si, por ejemplo, se desea un enantiómero concreto de un compuesto de la presente divulgación, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, cromatografía quiral, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa, y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, como un amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activo adecuado, seguido por resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la materia, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

55 Adicionalmente, a menos que se establezca de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que se diferencian sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos de manera isotópica. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras incluyendo el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta divulgación. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayo biológicos, o como agentes terapéuticos según la presente divulgación.

Un experto habitual en la materia apreciará que los métodos sintéticos, tal como se describen en el presente documento, utilizan una variedad de grupos protectores. Por el término "grupo protector", tal como se usa en el

presente documento, se entiende que un resto funcional particular, por ejemplo, O, S, o N, está enmascarado o bloqueado permitiendo, si se desea, llevar a cabo una reacción selectivamente en otro sitio reactivo del compuesto multifuncional. En realizaciones preferidas, un grupo protector reacciona selectivamente con buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que es estable para las reacciones proyectadas; el grupo protector, preferentemente, se puede eliminar de forma selectiva mediante reactivos fácilmente disponibles, preferiblemente no tóxicos, que no atacan el resto de grupos funcionales; el grupo protector constituye un derivado separable (más preferiblemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tendrá, preferiblemente, un mínimo de funcionalidad añadida para evitar sitios de reacción adicionales. Como se detalla en el presente documento, se pueden utilizar grupos protectores de oxígeno, azufre, nitrógeno y carbono. Como ejemplo no limitativo, los grupos protectores de hidroxilo incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), *t*-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropirano (THP), 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano (MTHP), 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo *N*-óxido, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, bencisotiazolilo S,S-dióxido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formiato, formiato de benzoilo, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinate), 4,4-(etileneditio)pentanoato (levulinoyiditioacetato), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), aquilmetilcarbonato, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), alquilcarbonato de etilo, alquil 2,2,2-tricloroetilo carbonato (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil) etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de alquilisobutilo, carbonato de alquil vinilo, carbonato de alquilalilo, carbonato de alquil-*p*-nitrofenilo, bencilcarbonato de bencilo, *p*-metoxibencil carbonato de bencilo, 3,4-dimetoxibencil carbonato de alquilo, *o*-nitrobencil carbonato de alquilo, *p*-nitrobencil carbonato de alquilo, *S*-bencil tiocarbonato de alquilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato, α -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, *N*-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfonato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato (Ts).

Para proteger 1,2-dioles o 1,3-dioles, los grupos protectores incluyen metilidenacetato, etilidenacetato, 1-*t*-butiletilidencetal, 1-feniletilidencetal, (4-metoxifenil)etilidenacetato, 2,2,2-tricloroetilidenacetato, acetona, ciclopentilidencetal, ciclohexilidencetal, cicloheptilidencetal, bencilidencetal, *p*-metoxibencilidencetal, 2,4-dimetoxibencilidencetal, 3,4-dimetoxibencilidencetal, 2-nitrobencilidencetal, metoximetilidenacetato, etoximetilidenacetato, dimetoximetileno orto éster, 1-metoxietilideno orto éster, 1-etoxietilidino orto éster, 1,2-dimetoxietilideno orto éster, α -metoxibencilideno orto éster, derivativo de 1-(*N,N*-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(*N,N'*-dimetilamino)bencilideno, 2-oxaciclopentilideno orto éster, grupo di-*t*-butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), derivado de tetra-*t*-butoxidisiloxano-1,3-diilideno (TBDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, boronato de etilo y boronato de fenilo.

Los grupos protectores de amino incluyen carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinaamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (MsZ), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc),

5 carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-
 (dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolimetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonimetilo (Tcroc),
 10 carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencil carbamato, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de
 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metilo, derivado de carbamato de fenotiazinil-(10)-carbonilo,
 derivado de *N*'-*p*-toluenesulfonilaminocarbonilo, derivado de *N*'-fenilaminotiocarbonilo, tiocarbamato de *t*-amilo,
 tiocarbamato de *S*-bencilo, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo,
 carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-
 15 dimetoxicarbonilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-
 dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-
 furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isobornilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo,
 carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo,
 carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-
 20 fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo,
 carbamato de *p*-(fenilazo)bencil carbamato, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo,
 carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida,
 fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida,
p-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N*'-
 25 ditiobenciloxycarbonilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-
 nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-
 nitrocinnamida, derivado de *N*-acetilmencionina, *o*-nitrobenzamida, *o*-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolin-
 2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-
 tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-
 25 triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-
 (trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina, sales de
 amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr),
N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileneamina, *N*-
 ferrocenilmetilamina (Fcm), *N*-2-picolilamino *N*'-oxide, *N*-1,1-dimetiltiometileneamina, *N*-bencilidenamina, *N*-*p*-
 30 metoxibencilidenamina, *N*-difenilmetileneamina, *N*-[(2-piridil)mesitil]metileneamina, *N*-(*N*',*N*'-dimetilaminometilene)amina,
N,*N*'-isopropilidendiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenamina, *N*-salicilidenamina, *N*-5-clorosalicilidenamina, *N*-(5-cloro-2-
 hidroxifenil)fenilmetileneamina, *N*-ciclohexilidenamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de *N*-borano,
 derivado del ácido *N*-difenilborónico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromio- o tungsteno)carbonil]amina, quelato de *N*-cobre,
 quelato de *N*-cinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, amina *N*-óxido, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt),
 difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforoamidatos de dialquilo, fosforoamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo,
 35 bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida,
 pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 3-
 nitropiridinesulfenamida (Npys), *p*-toluenosulfenamida (Ts), bencenosulfenamida, 2,3,6-trimetil-4-
 metoxibencenosulfenamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfenamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfenamida
 40 (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfenamida (Mte), 4-metoxibencenosulfenamida (Mbs), 2,4,6-
 trimetilbencenosulfenamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfenamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-
 sulfenamida (Pmc), metanosulfenamida (Ms), β-trimetilsililetanosulfenamida (SES), 9-antracenosulfenamida, 4-(4',8'-
 dimetoxinaftilmetil)bencenosulfenamida (DNMBS), bencilsulfenamida, trifluorometilsulfenamida, y fenacilsulfenamida.
 Los grupos protectores ilustrativos se detallan en el presente documento; sin embargo, se apreciará que no se
 45 pretende que la presente divulgación quede limitada a estos grupos protectores; en su lugar, se puede identificar
 fácilmente una variedad de grupos protectores adicionales equivalentes usando los criterios anteriores y usarse en el
 método de la presente divulgación. Adicionalmente, en la técnica se conoce una amplia variedad de grupos protectores,
 y se incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a
 edition, John Wiley & Sons, 1999.

50 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la divulgación pueden contener restos
 "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya venga precedido por el término "opcionalmente" o
 no, significa que uno o más hidrógenos del resto citado están sustituidos con un sustituyente adecuado. Salvo que se
 indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición
 sustituable del grupo, y cuando más de una posición de cualquier estructura dada se puede sustituir con más de un
 55 sustituyente seleccionado entre un grupo citado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las
 combinaciones de sustituyentes abarcadas por la presente divulgación son preferentemente aquellas que dan como
 resultado la formación de compuestos químicamente estables o posibles. El término "estable", tal como se usa en el
 presente documento, se refiere a compuestos que no se ven sustancialmente alterados cuando se someten a
 condiciones para permitir su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y
 uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

60 Salvo que se indique lo contrario, los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono que se puede
 sustituir de un grupo "opcionalmente sustituido" son, independientemente, halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

Cuando se utiliza como enlace químico, debe entenderse que "~~~~" representa un enlace carbono-carbono simple
 de estereoquímica indefinida en un centro de carbono. Así, un sustituyente unido a un átomo de carbono con un enlace

" " se refiere a realizaciones donde el sustituyente sale del plano del papel, a realizaciones donde el sustituyente está por detrás del plano del papel, y combinaciones (es decir, mezclas estereoquímicas) de los mismos.

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se usa en el presente documento significan modos de administración diferentes a la administración enteral y tópica, normalmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intradorsal e intraesternal.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de una sustancia (por ejemplo, un agente de reservas, composición, y/o formulación) que desencadena una respuesta biológica deseada cuando se administra como parte de un régimen terapéutico. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia es una cantidad que es suficiente cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o dolencia, para tratar la enfermedad, trastorno y/o dolencia. Como apreciarán los expertos en la materia, la cantidad eficaz de una sustancia puede variar dependiendo de factores tales como el criterios de valoración biológico deseado, la sustancia a suministrar, el tejido o célula diana, *etc.* Por ejemplo, la cantidad eficaz de compuesto en una formulación para tratar una enfermedad, trastorno, y/o dolencia es la cantidad que alivia, mejora, aumenta, inhibe, previene, retrasa el inicio, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o rasgos de la enfermedad, trastorno y/o dolencia. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz se administra en una sola dosis; en algunas realizaciones, se necesitan múltiples dosis unitarias para suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratamiento" o "que trata" se refiere a cualquier uso utilizado para aliviar, mejorar, aumentar, inhibir, prevenir, retrasar el inicio, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia de forma parcial o total de uno o más síntomas o rasgos de la enfermedad, trastorno y/o dolencia. El tratamiento se puede administrar a un sujeto que no muestre signos de la enfermedad, trastorno y/o dolencia. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar a un sujeto que presenta solamente signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o dolencia con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar la patología asociada con la enfermedad, trastorno y/o dolencia.

La expresión "dosis unitaria" tal como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de una formulación adecuada para el sujeto que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de una formulación de la presente invención será decidido por el médico a cargo del paciente en el ámbito de su criterio clínico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto u organismo concreto dependerá de diferentes factores entre los que se encuentran el trastorno que se va a tratar y la gravedad del mismo; la actividad del principio activo específico usado; la composición específica usada; la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del sujeto; el momento de administración, y la tasa de excreción del principio activo específico; la duración del tratamiento; los fármacos y/o tratamientos adicionales usados en combinación o coincidente con el compuesto o compuestos específicos empleados; y factores análogos bien conocidos en medicina. Una dosis unitaria concreta puede contener o no una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico.

Un individuo que "padece de" una enfermedad, trastorno y/o dolencia ha recibido un diagnóstico y/o muestra uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno y/o dolencia.

Un individuo que es "susceptible de" una enfermedad, trastorno y/o dolencia no ha recibido un diagnóstico de la enfermedad, trastorno y/o dolencia. En algunas realizaciones, un individuo que es susceptible de una enfermedad, trastorno y/o dolencia puede mostrar síntomas de la enfermedad, trastorno y/o dolencia. En algunas realizaciones, un individuo que es susceptible de una enfermedad, trastorno y/o dolencia puede no mostrar síntomas de la enfermedad, trastorno y/o dolencia. En algunas realizaciones, un individuo que es susceptible de una enfermedad, trastorno y/o dolencia desarrollará la enfermedad, trastorno y/o dolencia. En algunas realizaciones, un individuo que es susceptible de una enfermedad, trastorno y/o dolencia no desarrollará la enfermedad, trastorno y/o dolencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS REALIZACIONES

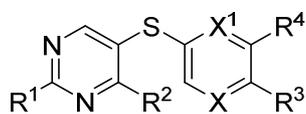
La presente invención abarca el reconocimiento de que el diseño de moduladores de Hsp70 potentes y eficaces supone un desafío de desarrollo dada la carencia de productos naturales conocidos que se unen a Hsp70, y las dificultades de competitivas y del bolsillo de unión a las que se enfrentan los moduladores candidatos, especialmente en el caso de los modulares de Hsp70 reversibles.

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos novedosos para su uso en la modulación del Hsp70. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona inhibidores de Hsp70 reversibles inesperadamente eficaces. Se había mostrado anteriormente que algunos derivados de tipo pirimidina reversibles muestran unión selectiva a Hsp70 presente en células cancerosas, induce la degradación de las proteínas del complejo oncocliante Hsp90/Hsp70 sin inducir la retroalimentación de Hsp70, e induce la apoptosis (véase, por ejemplo, el documento WO 2011/022440). Sin embargo, antes de la presente invención, no se había demostrado que los compuestos de tipo pirimidina mostraran actividad en determinados sistemas modelo de Hsp70 por debajo de una concentración de aproximadamente 1.0 μM . La presente invención proporciona compuestos que, sorprendentemente, muestran

actividad en dichos sistemas modelo a concentraciones inferiores a aproximadamente 1.0 uM. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados muestran actividad en dichos sistemas modelo a concentraciones inferiores a aproximadamente 0.5 uM. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados muestran actividad en dichos sistemas modelo a concentraciones inferiores a aproximadamente 0.4 uM. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados muestran actividad en dichos sistemas modelo a concentraciones inferiores a aproximadamente 0.2 uM. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados muestran actividad en dichos sistemas modelo a concentraciones inferiores a aproximadamente 0.1 uM. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados muestran actividad en dichos sistemas modelo a concentraciones inferiores a aproximadamente 0.01 uM. En algunas realizaciones, es sistema modelo donde los compuestos proporcionados muestran dichas actividades es un ensayo de escisión de la caspasa.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado de la presente invención inhibe selectivamente Hsp70 en células tumorales. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe selectivamente Hsp70 específico de tumor y/o los complejos de Hsp70. Los ensayos para someter a ensayo la inhibición selectiva de Hsp70 específico de tumor y/o los complejos Hsp70 son bien conocidos en la técnica, incluidos, aunque no de forma limitativa, los que se describen en el documento WO 2011/022440.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula I:

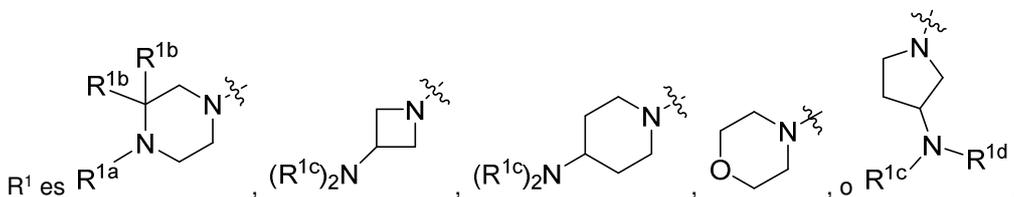


I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -N= o -CH=;

X¹ es -N= o -C(R⁵)=;



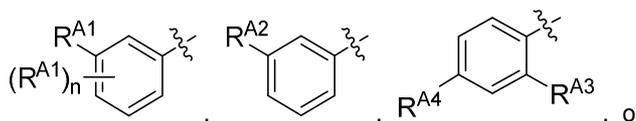
R^{1a} es o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -OH, ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^{1b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o dos grupos R^{1b} se toman opcionalmente de forma conjunta para formar un grupo oxo;

cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es -O-CH₂-Anillo A, -NH-CH₂-Anillo A, o -O-CH₂CH₂-Anillo A;

Anillo A es fenilo no sustituido, furanilo no sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido con R^{A5};



cada uno de R^{A1} es independientemente halógeno, -CN, -C(O)N(R)₂, -N(R)₂, -OR, -C(O)R, -N₃, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^{A2} es -Cl, -Br, -I, -CN, -C(O)N(R)₂, -N(R)₂, -OR, -C(O)R, -N₃, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno,

oxígeno o azufre, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

n es de 1 a 4;

R^{A3} es -H o -F;

R^{A4} es -F o -OR;

5 R^{A5} es -OR o -N(R)₂;

R³ es -C(O)N(R^{3a})₂, -OR^{3b}, -C(O)H, -C(O)OR, o -N(R^{3c})₂;

cada R^{3a} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno o 1-pirrolidinilo;

10 R^{3b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo, o -N(R)₂;

cada R^{3c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo, o -N(R)₂;

R⁴ es R, halógeno, o -N(R)₂; y

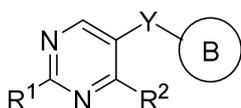
R⁵ es hidrógeno, metilo o -N(R)₂.

15 En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula I tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa (por ejemplo, medido como la concentración de compuesto necesaria para conseguir una escisión máxima de la caspasa del 50%) inferior a aproximadamente 1.0 μM. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula I tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente 0.5 μM. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula I tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente 0.4 μM. En determinadas realizaciones,

20 los compuestos proporcionados de fórmula I tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente 0.2 μM. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula I tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente 0.1 μM. En determinadas realizaciones,

25 los compuestos proporcionados de fórmula I tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente 0.01 μM.

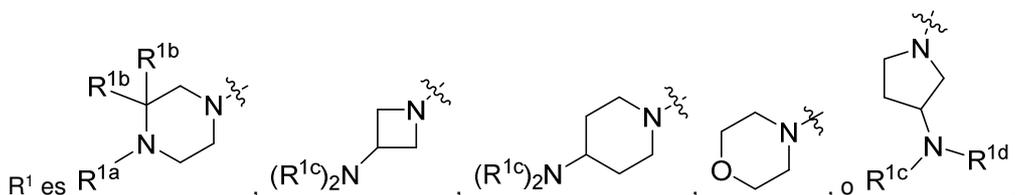
En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

30 Y es -S-, -O-, o -CR₂-;

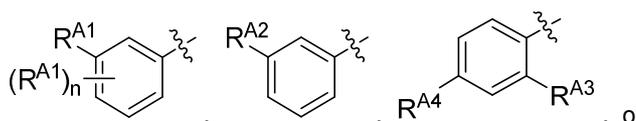


R^{1a} es o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -OH, ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

35 cada R^{1b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o dos grupos R^{1b} se toman opcionalmente de forma conjunta para formar un grupo oxo;

cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es -O-CH₂-Anillo A, -NH-CH₂-Anillo A, o -O-CH₂CH₂-Anillo A;



Anillo A es fenilo no sustituido, furanilo no sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido con R^{A5} ;

5 cada uno de R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

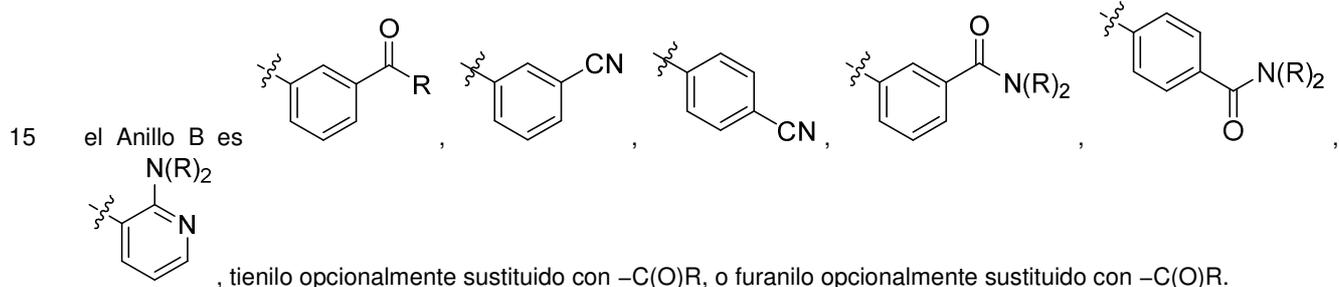
10 R^{A2} es $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

n es de 1 a 4;

R^{A3} es $-H$ o $-F$;

R^{A4} es $-F$ o $-OR$;

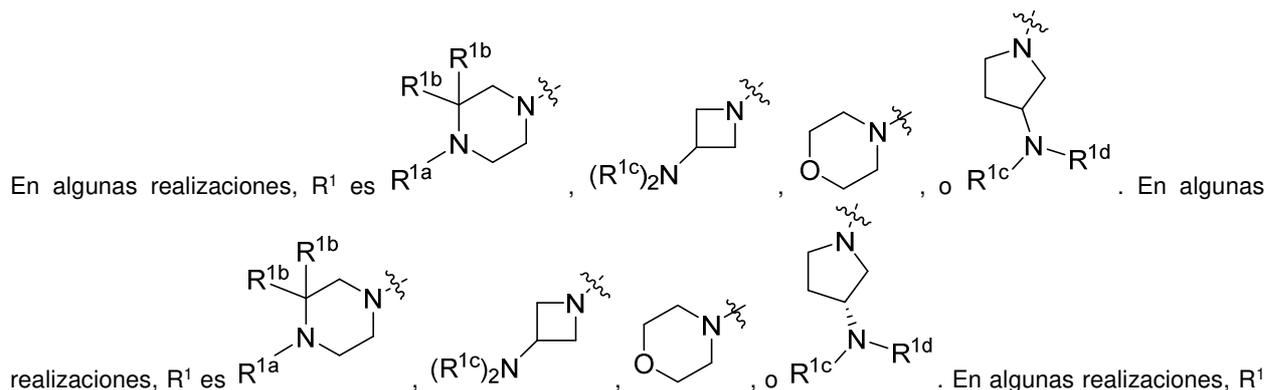
R^{A5} es $-OR$ o $-N(R)_2$; y

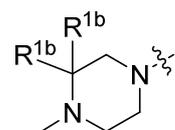
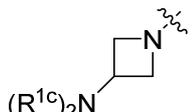


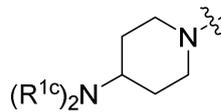
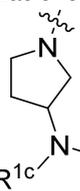
En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula II tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente $1.0 \mu M$. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula II tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente $0.5 \mu M$. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula II tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente $0.4 \mu M$. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula II tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente $0.2 \mu M$. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula II tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente $0.1 \mu M$. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados de fórmula II tienen una actividad en el ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente $0.01 \mu M$.

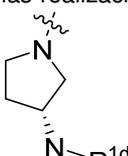
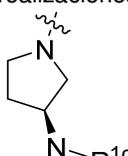
En algunas realizaciones, X es $-N=$. En algunas realizaciones, X es $-CH=$.

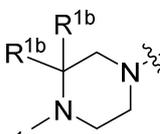
En algunas realizaciones, X^1 es $-N=$. En algunas realizaciones, X es $-C(R^5)=$. En algunas realizaciones, X es $-C(R^5)=$, donde R^5 es hidrógeno. En algunas realizaciones, X es $-C(R^5)=$, donde R^5 es metilo. En algunas realizaciones, X es $-C(R^5)=$, donde R^5 es $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, X es $-C(R^5)=$, donde R^5 es $-NH_2$.

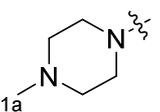
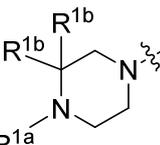


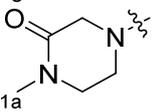
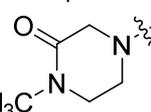
es  . En algunas realizaciones, R¹ es  . En algunas realizaciones, R¹ es

 . En algunas realizaciones, R¹ es  . En algunas realizaciones, R¹ es  . En

algunas realizaciones, R¹ es  . En algunas realizaciones, R¹ es  .

En algunas realizaciones, R¹ es  . En algunas realizaciones, cada R^{1b} es hidrógeno. En algunas

5 realizaciones, R¹ es  . En algunas realizaciones, R¹ es  , donde cada R^{1b} es independiente alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, dos R^{1b} se toman conjuntamente para formar un grupo oxo. En

algunas realizaciones, R¹ es  . En algunas realizaciones, R¹ es  .

En algunas realizaciones, R^{1a} es  .

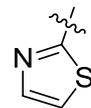
10 En algunas realizaciones, R^{1a} es o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -OH, ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{1a} es o C₁₋₆ alifático de cadena lineal opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -OH, ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{1a} es o C₁₋₆ alifático de cadena lineal opcionalmente sustituido con uno grupo seleccionado independientemente entre -OH, ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

15 En algunas realizaciones, R^{1a} es C₁₋₆ alifático. En algunas realizaciones, R^{1a} es C₁₋₆ alifático de cadena lineal. En algunas realizaciones, R^{1a} es alquilo C₁₋₆ de cadena lineal. En algunas realizaciones, R^{1a} es metilo. En algunas realizaciones, R^{1a} es alqueno de cadena lineal. En algunas realizaciones, R^{1a} es -CH₂CH=CH₂. En algunas realizaciones, R^{1a} es alquino C₁₋₆ de cadena lineal. En algunas realizaciones, R^{1a} es -(CH₂)_nC≡CH, donde n es 1-4. En algunas realizaciones, R^{1a} es -CH₂C≡CH. En algunas realizaciones, R^{1a} es -(CH₂)₃C≡CH. En algunas realizaciones, R^{1a} es -(CH₂)₄C≡CH. En algunas realizaciones, R^{1a} es -CH₂C≡CCH₂OH.

20 En algunas realizaciones, R^{1a} es C₁₋₆ alifático de cadena ramificada. En algunas realizaciones, R^{1a} es alquino de cadena ramificada. En algunas realizaciones, R^{1a} es alquino de cadena ramificada con un grupo -C≡CH terminal. En algunas realizaciones, R^{1a} es -CH(CH₃)C≡CH. En algunas realizaciones, R^{1a} es isopropilo.

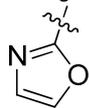
25 En algunas realizaciones, R^{1a} es o C₁₋₆ alifático de cadena lineal sustituido con uno grupo seleccionado independientemente entre -OH, ciclopropilo, o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{1a} es metilo sustituido con un grupo

ciclopropilo, o un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{1a} es metilo sustituido con ciclopropilo. En algunas realizaciones, R^{1a} es metilo sustituido con un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados



independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{1a} es metilo sustituido con

5 En algunas realizaciones, R^{1a} es metilo sustituido con . En algunas realizaciones, R^{1a} es metilo sustituido con



. En algunas realizaciones, R^{1a} es 2-hidroxietilo.

En algunas realizaciones, R^{1a} es C₁₋₆ cicloalifático. En algunas realizaciones, R^{1a} es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^{1a} se selecciona entre metilo, 2-hidroxietilo, -CH₂C≡CH, -(CH₂)₃C≡CH, -(CH₂)₄C≡CH,

-CH(CH₃)C≡CH, isopropilo, -CH₂CH=CH₂, , ciclopropilo, , , o

10 . En algunas realizaciones, R^{1a} se selecciona entre metilo, 2-hidroxietilo, -CH₂C≡CH, -(CH₂)₃C≡CH,

-(CH₂)₄C≡CH, -CH(CH₃)C≡CH, isopropilo, -CH₂CH=CH₂, , ciclopropilo, , o

. En algunas realizaciones, R^{1a} se selecciona entre metilo, 2-hidroxietilo, -CH₂C≡CH, -(CH₂)₃C≡CH,

-(CH₂)₄C≡CH, -CH(CH₃)C≡CH, -CH₂CH=CH₂, , ciclopropilo, , , o .

En algunas realizaciones, R^{1a} se selecciona entre metilo, 2-hidroxietilo, -CH₂C≡CH, -(CH₂)₃C≡CH, -(CH₂)₄C≡CH,

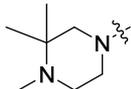
15 -CH(CH₃)C≡CH, -CH₂CH=CH₂, , ciclopropilo, o .

En algunas realizaciones, R^{1a} no sitúa un átomo de carbono cuaternario adyacente al punto de unión del nitrógeno de la piperazina.

En algunas realizaciones, cada R^{1b} es independientemente hidrógeno, o dos grupos R^{1b} opcionalmente se toman conjuntamente para formar un grupo oxo. En algunas realizaciones, cada R^{1b} es hidrógeno.

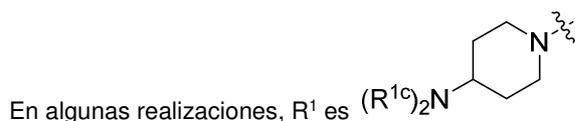
20 En algunas realizaciones, R^{1b} es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R^{1b} es alquilo C₁₋₄. En algunas

realizaciones, cada R^{1b} es metilo. En algunas realizaciones, R¹ es R^{1a} . En algunas realizaciones, R¹ es



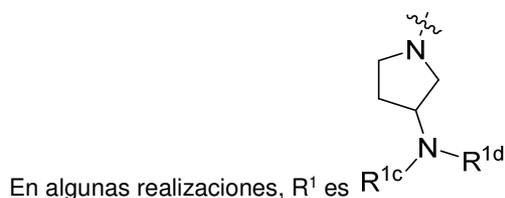
En algunas realizaciones, dos grupos R^{1b} se toman opcionalmente conjuntamente para formar un grupo oxo.

En algunas realizaciones, R¹ es (R^{1c})₂N .



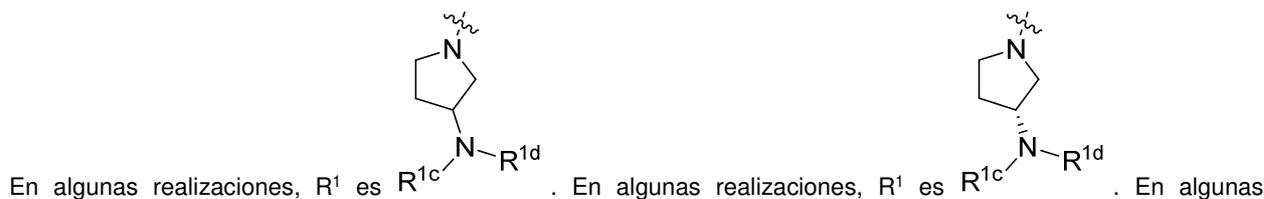
En algunas realizaciones, cada R^{1c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{1c} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{1c} es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{1c} es metilo. En algunas realizaciones, cada R^{1c} es independientemente alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, cada R^{1c} es metilo. En

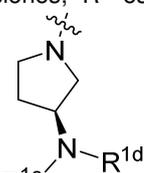
5

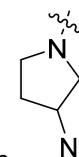


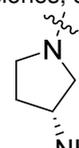
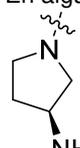
En algunas realizaciones, R^{1d} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{1d} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{1d} es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{1d} es metilo. En algunas realizaciones, cada R^{1c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y cada R^{1d} es independientemente alquilo C₁₋₄.

10



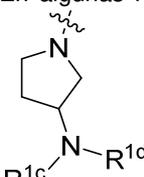
realizaciones, R¹ es , donde cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

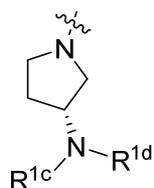
En algunas realizaciones, cada uno de R^{1c} y R^{1d} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es . En algunas

realizaciones, R¹ es . En algunas realizaciones, R¹ es .

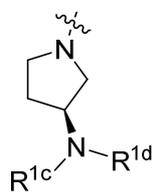
15

En algunas realizaciones, R^{1c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, y R^{1d} es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R¹ es

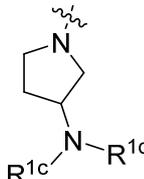
, donde R^{1c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R^{1d} es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R¹ es

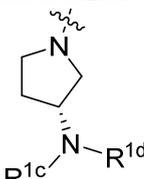


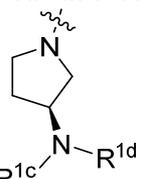
, donde R^{1c} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{1d} es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^1 es

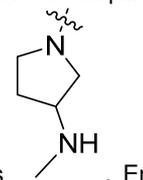


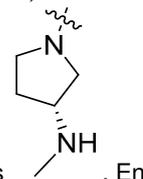
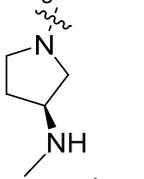
, donde R^{1c} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^{1d} es alquilo C_{1-4} .

En algunas realizaciones, R^{1c} es hidrógeno, y R^{1d} es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^1 es , donde

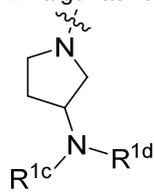
R^{1c} es hidrógeno, y R^{1d} es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^1 es , donde R^{1c} es hidrógeno, y R^{1d}

5 es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^1 es , donde R^{1c} es hidrógeno, y R^{1d} es alquilo C_{1-4} . En

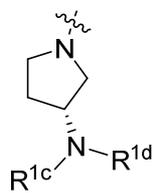
algunas realizaciones, R^{1c} es hidrógeno, y R^{1d} es metilo. En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas

realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es .

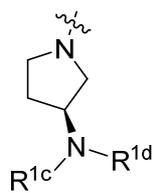
En algunas realizaciones, cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^1 es



, donde cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^1 es



10 , donde cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^1 es

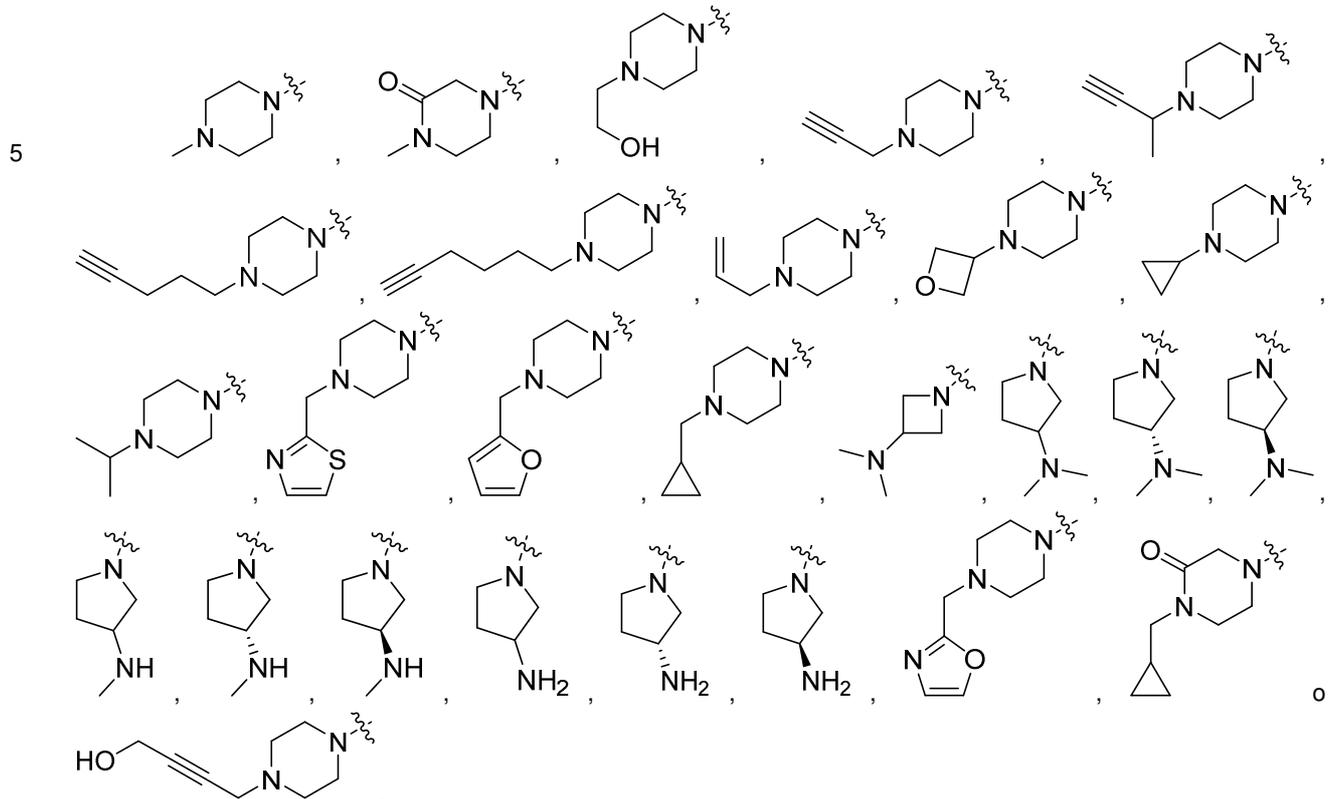


, donde cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^{1c} y R^{1d}

son metilo. En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas

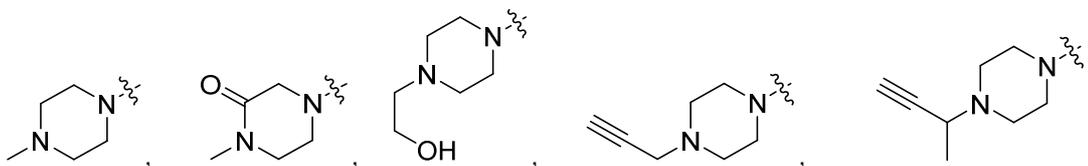
realizaciones, R^1 es .

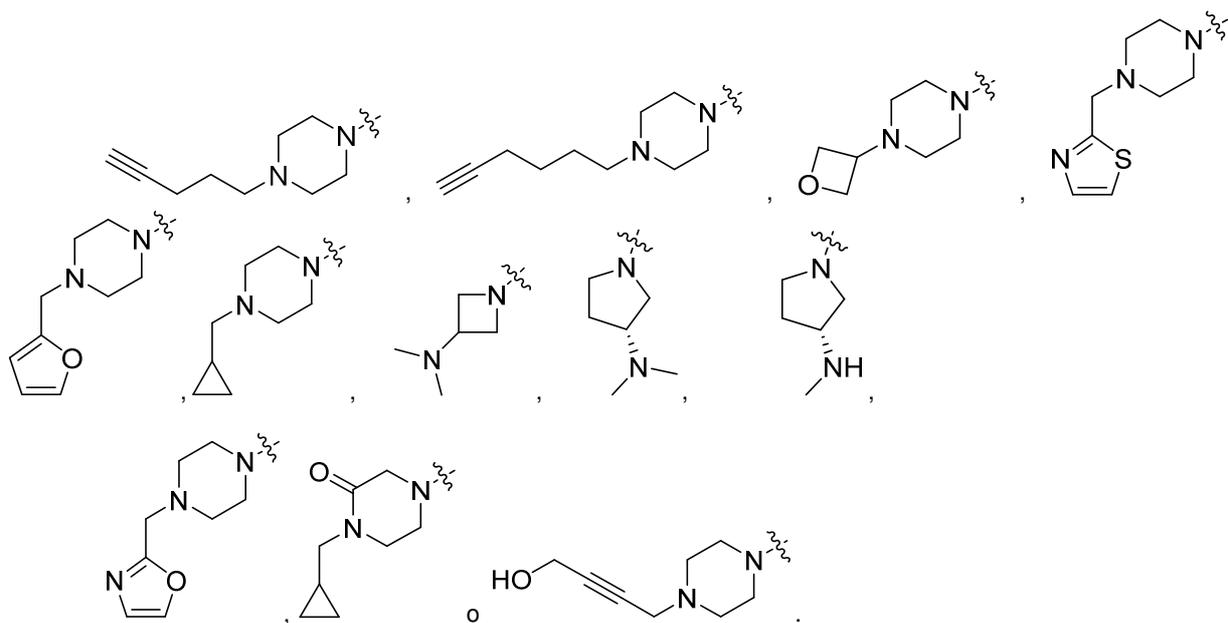
Los grupos R^1 ilustrativos se representan gráficamente a continuación:



En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre una grupo de la Tabla 1, siguiente.

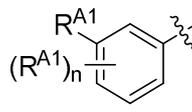
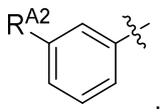
Tabla 1. Grupos R^1 ilustrativos.

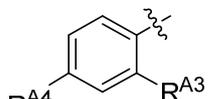




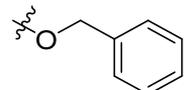
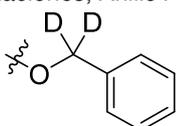
5 En algunas realizaciones, R² es -O-CH₂-Anillo A, -NH-CH₂-Anillo A, o -O-CH₂CH₂-Anillo A. En algunas realizaciones, R² es -O-CH₂-Anillo A. En algunas realizaciones, R² es -NH-CH₂-Anillo A. En algunas realizaciones, R² es -O-CH₂CH₂-Anillo A.

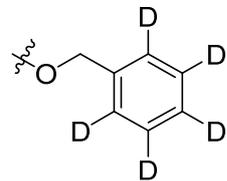
En algunas realizaciones, Anillo A es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, Anillo A es furanilo no sustituido.

En algunas realizaciones, Anillo A es . En algunas realizaciones, Anillo A es . En

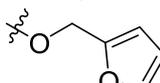
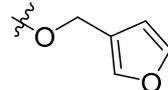
10 algunas realizaciones, Anillo A es . En algunas realizaciones, Anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido con R^{A5}.

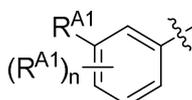
En algunas realizaciones, Anillo A es fenilo. En algunas realizaciones, Anillo A es -C₆D₅. En algunas realizaciones, R²

es . En algunas realizaciones, R² es . En algunas realizaciones, R² es



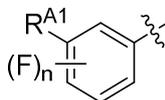
En algunas realizaciones, Anillo A es furanilo. En algunas realizaciones, Anillo A es 1-furanilo. En algunas realizaciones,

15 Anillo A es 2-furanilo. En algunas realizaciones, R² es . En algunas realizaciones, R² es .

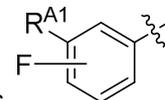
En algunas realizaciones, Anillo A es .

En algunas realizaciones, cada uno de R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R^{A1} es independientemente halógeno, $-N(R)_2$, $-OR$, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En determinadas realizaciones, un R^{A1} es $-F$, y el otro R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En determinadas realizaciones, un R^{A1} es $-F$, y el otro R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En determinadas realizaciones, un R^{A1} es $-F$, y el otro R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En determinadas realizaciones, un R^{A1} es $-F$, y el otro R^{A1} es independientemente halógeno, $-N(R)_2$, $-OR$, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

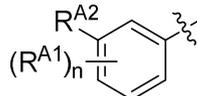


halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es



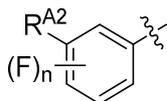
. En algunas realizaciones, Anillo A es

En determinadas realizaciones, un R^{A1} es R^{A2} , y el otro R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En determinadas realizaciones, un R^{A1} es R^{A2} , y el otro R^{A1} es halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En determinadas realizaciones, un R^{A1} es R^{A2} , y el otro R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En determinadas realizaciones, un R^{A1} es R^{A2} , y el otro R^{A1} es independientemente halógeno, $-N(R)_2$, $-OR$, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

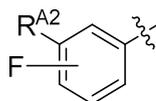


halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es

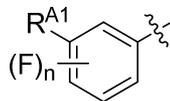
. En algunas realizaciones, Anillo A es



. En algunas realizaciones, Anillo A es

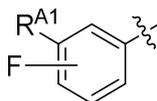


En algunas realizaciones, R^{A1} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es



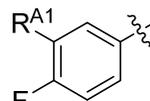
realizaciones, Anillo A es

, donde R^{A1} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos



de halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es

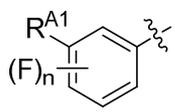
, donde R^{A1} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido

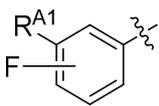


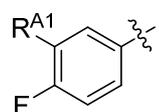
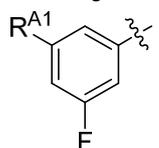
con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es F , donde R^{A1} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^{A1} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más $-F$. En algunas realizaciones, R^{A1} es $-CF_3$. En algunas realizaciones, Anillo A es

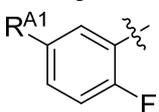
40

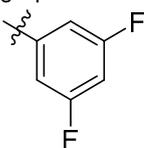


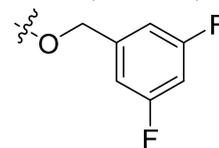
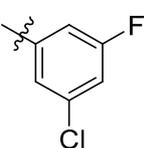
En algunas realizaciones, R^{A1} es halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 , donde R^{A1} es

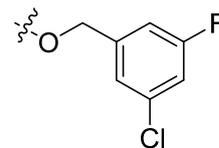
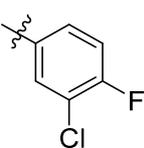
halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 , donde R^{A1} es halógeno. En algunas realizaciones,

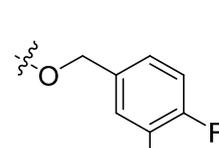
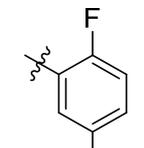
Anillo A es
 
 , donde R^{A1} es halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 , donde R^{A1} es

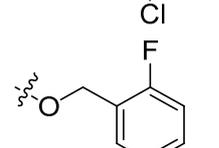
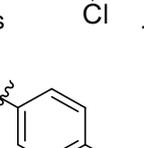
5 halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 , donde R^{A1} es halógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es -F. En algunas realizaciones, R^{A1} es -Cl. En algunas realizaciones, R^{A1} es -Br. En algunas realizaciones, R^{A1} es -I. En algunas realizaciones, un R^{A1} es -F, y cada uno del resto de grupos R^{A1} se selecciona, independientemente

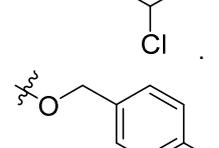
entre sí, entre -F, -Cl, -Br o -I. En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 . En algunas realizaciones, R² es


 . En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 . En algunas realizaciones, R² es

10
 
 . En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 . En algunas realizaciones, R² es

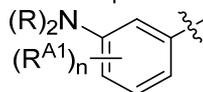
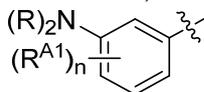

 . En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 . En algunas realizaciones, R² es

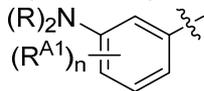

 . En algunas realizaciones, Anillo A es
 
 . En algunas realizaciones, R² es

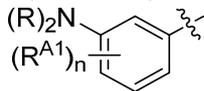

 .

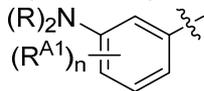
En algunas realizaciones, R^{A1} es -CN. En algunas realizaciones, R^{A1} es -C(O)N(R)₂.

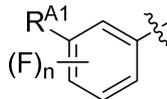
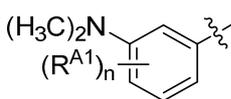
En algunas realizaciones, R^{A1} es $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, R^{A1} es $-N(R)_2$, donde cada R es, independientemente, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, R^{A1} es $-N(R)_2$, donde cada R es independiente alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, Anillo A es

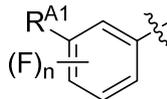


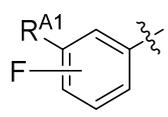
5 En algunas realizaciones, Anillo A es , donde cada R es, independientemente, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es

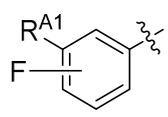


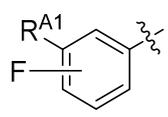
, donde cada R es, independientemente, alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, Anillo A es

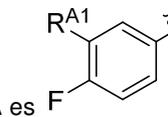


. En algunas realizaciones, Anillo A es , donde R^{A1} es $-N(R)_2$. En algunas

realizaciones, Anillo A es , donde R^{A1} es $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, Anillo A es



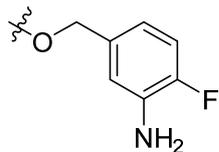
, donde R^{A1} es $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, Anillo A es ,



donde R^{A1} es $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, R^{A1} es $-NH_2$. En algunas realizaciones, Anillo A es

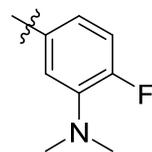


10 algunas realizaciones, R^2 es

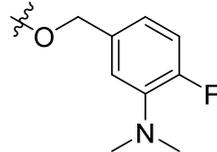


. En algunas realizaciones, R^{A1} es $-N(CH_3)_2$. En algunas

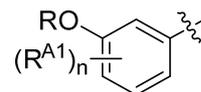
realizaciones, Anillo A es



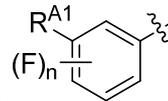
. En algunas realizaciones, R^2 es



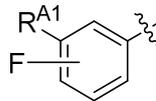
En algunas realizaciones, R^{A1} es $-OR$. En algunas realizaciones, Anillo A es



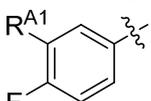
realizaciones, Anillo A es



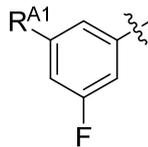
, donde R^{A1} es $-OR$. En algunas realizaciones, Anillo A es

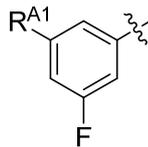


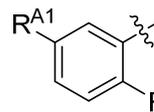
donde R^{A1} es $-OR$. En algunas realizaciones, Anillo A es

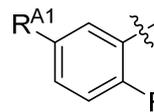


, donde R^{A1} es $-OR$. En algunas realizaciones,



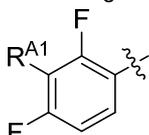
15 Anillo A es , donde R^{A1} es $-OR$. En algunas realizaciones, Anillo A es

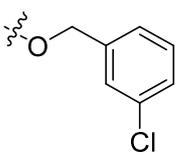
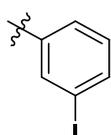


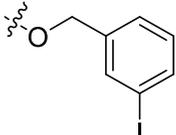
, donde R^{A1} es -

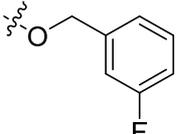
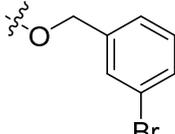
OR. En algunas realizaciones, Anillo A es

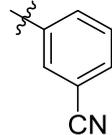


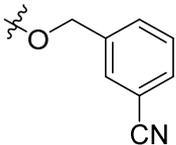
, donde R^{A1} es $-OR$. En algunas realizaciones, R^{A1} es $-OH$.

es  . En algunas realizaciones, R^{A2} es -I. En algunas realizaciones, Anillo A es  . En algunas

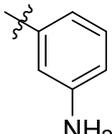
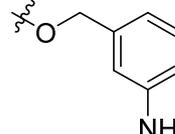
realizaciones, R² es  . En algunas realizaciones, R^{A2} es -F. En algunas realizaciones, R² es

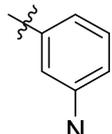
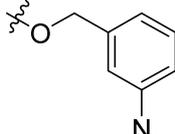
 . En algunas realizaciones, R^{A2} es -Br. En algunas realizaciones, R² es  .

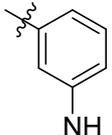
En algunas realizaciones, R^{A2} es -CN. En algunas realizaciones, Anillo A es  . En algunas realizaciones, R² es

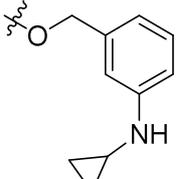
5 es  .

En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(R)₂. En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(R)₂, donde cada R es hidrógeno. En

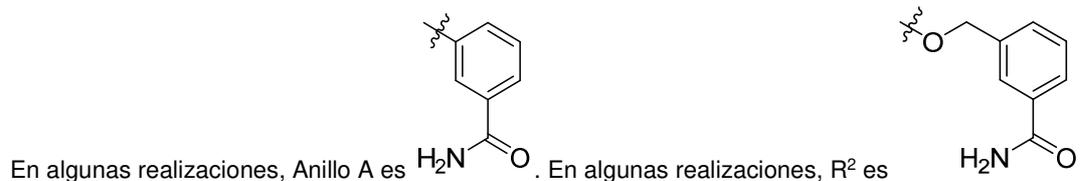
algunas realizaciones, Anillo A es  . En algunas realizaciones, R² es  . En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(R)₂, donde cada R es, independientemente, alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, Anillo A

es  . En algunas realizaciones, R² es  . En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(R)₂, donde un R es hidrógeno, y el otro R es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(R)₂, donde un R es hidrógeno, y el otro

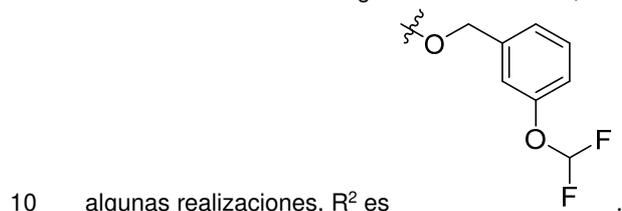
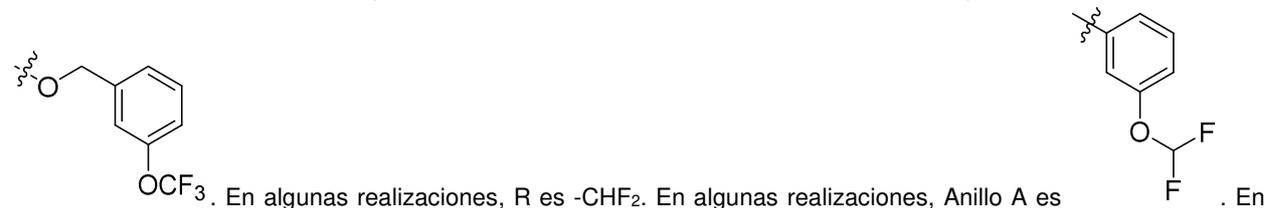
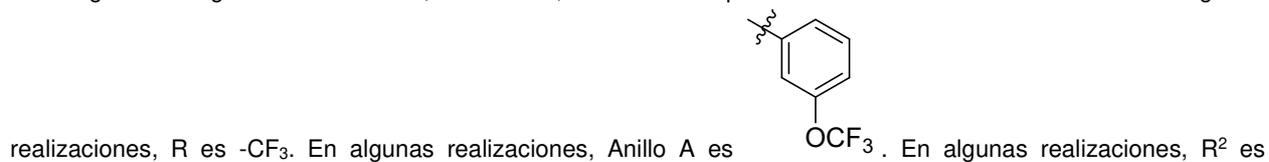
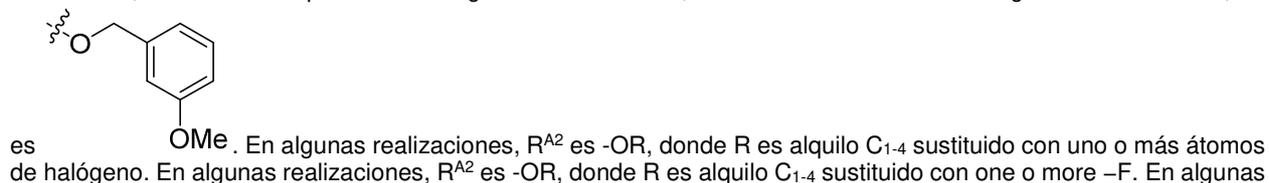
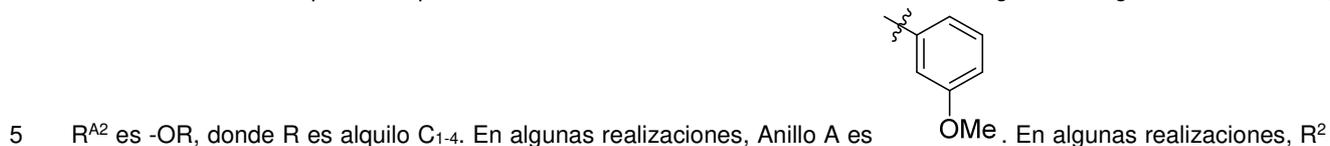
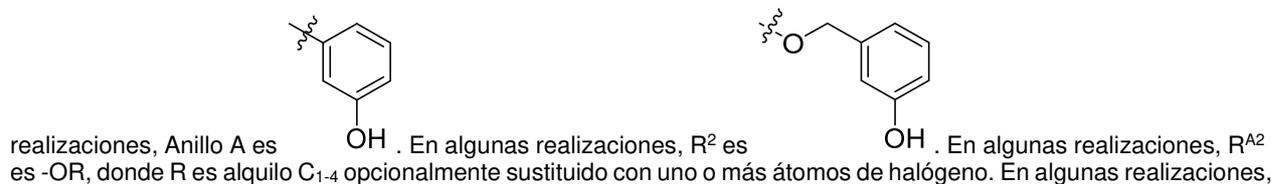
R es cicloalquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, Anillo A es  . En algunas realizaciones, R² es

 .

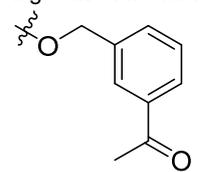
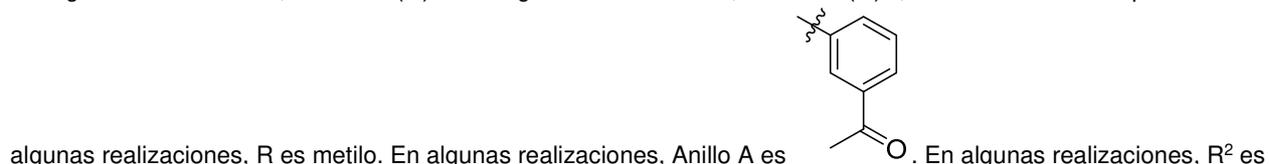
En algunas realizaciones, R^{A2} es -C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R^{A2} es -C(O)N(R)₂, donde cada R es hidrógeno.



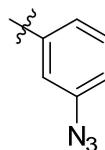
En algunas realizaciones, R^{A2} es -OR. En algunas realizaciones, R^{A2} es -OR, donde cada R es hidrógeno. En algunas



En algunas realizaciones, R^{A2} es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^{A2} es -C(O)R, donde cada R es alquilo C₁₋₄. En

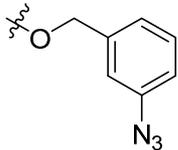


En algunas realizaciones, R^{A2} es $-N_3$. En algunas realizaciones, Anillo A es



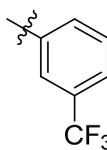
. En algunas realizaciones, R^2

es

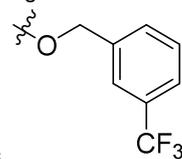


En algunas realizaciones, R^{A2} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^{A2} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más $-F$. En algunas realizaciones, R^{A2} es

$-CF_3$. En algunas realizaciones, Anillo A es



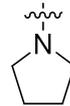
. En algunas realizaciones, R^2 es



En algunas realizaciones, R^{A2} es alquilo C_{1-4} sin ramificación en la posición bencílica.

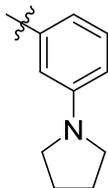
En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo de 5 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo de 5 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heterociclilo de 5 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heteroarilo de 5 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heteroarilo de 5 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heteroarilo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heteroarilo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heteroarilo de 5 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es un heteroarilo de 5

miembros que tiene dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{A2} es

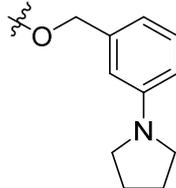


. En algunas realizaciones,

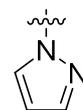
Anillo A es



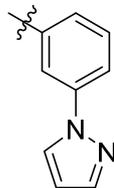
. En algunas realizaciones, R^2 es



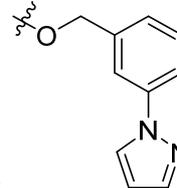
. En algunas realizaciones, R^{A2} es



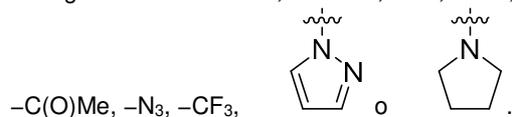
En algunas realizaciones, Anillo A es

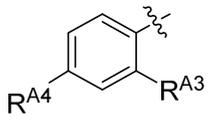


. En algunas realizaciones, R^2 es



En algunas realizaciones, R^{A2} es -I, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NH(ciclopropil), -C(O)NH₂, -OH, -OMe, -OCF₃, -OCHF₂,

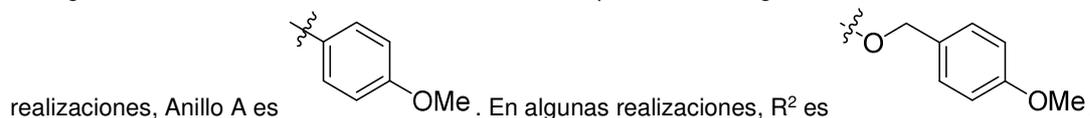
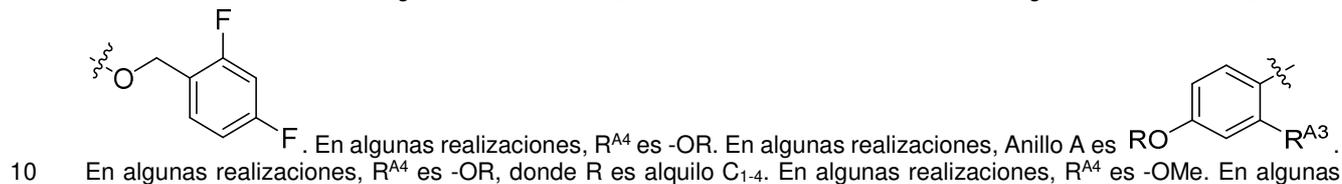
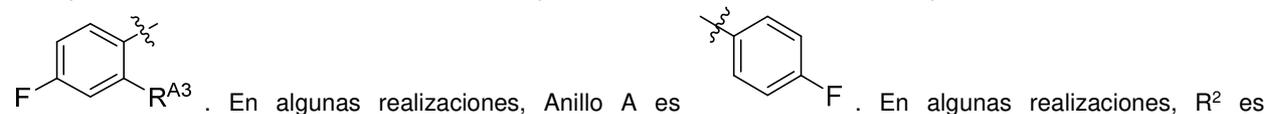


En algunas realizaciones, Anillo A es 

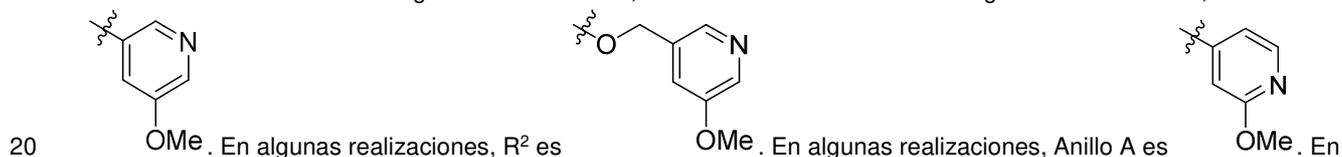
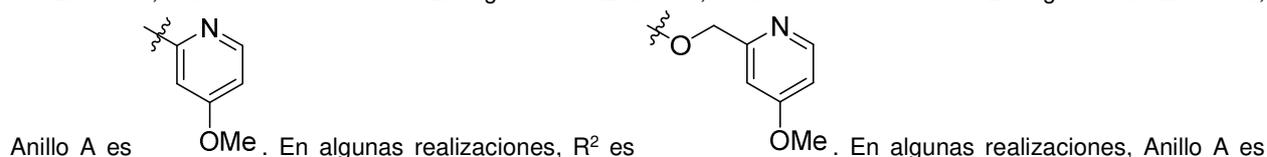
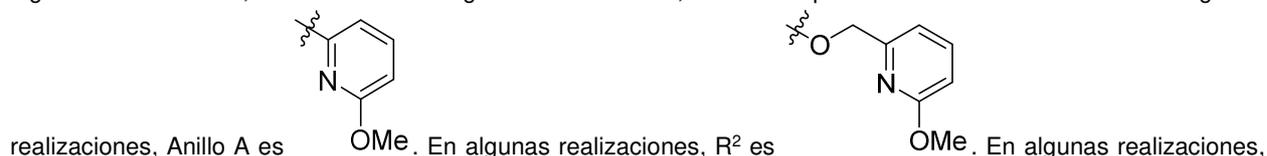
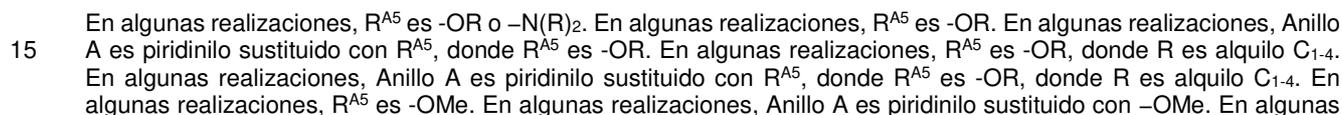
En algunas realizaciones, R^{A3} es -H o -F. En algunas realizaciones, R^{A3} es -H. En algunas realizaciones, Anillo A es

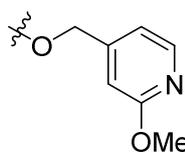


En algunas realizaciones, R^{A4} es -F o -OR. En algunas realizaciones, R^{A4} es -F. En algunas realizaciones, Anillo A es

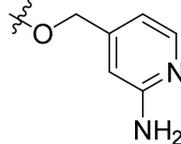
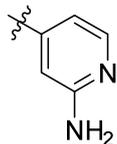


En algunas realizaciones, Anillo A es piridinilo opcionalmente sustituido con R^{A5} . En algunas realizaciones, Anillo A es piridinilo. En algunas realizaciones, Anillo A es piridinilo sustituido con R^{A5} .





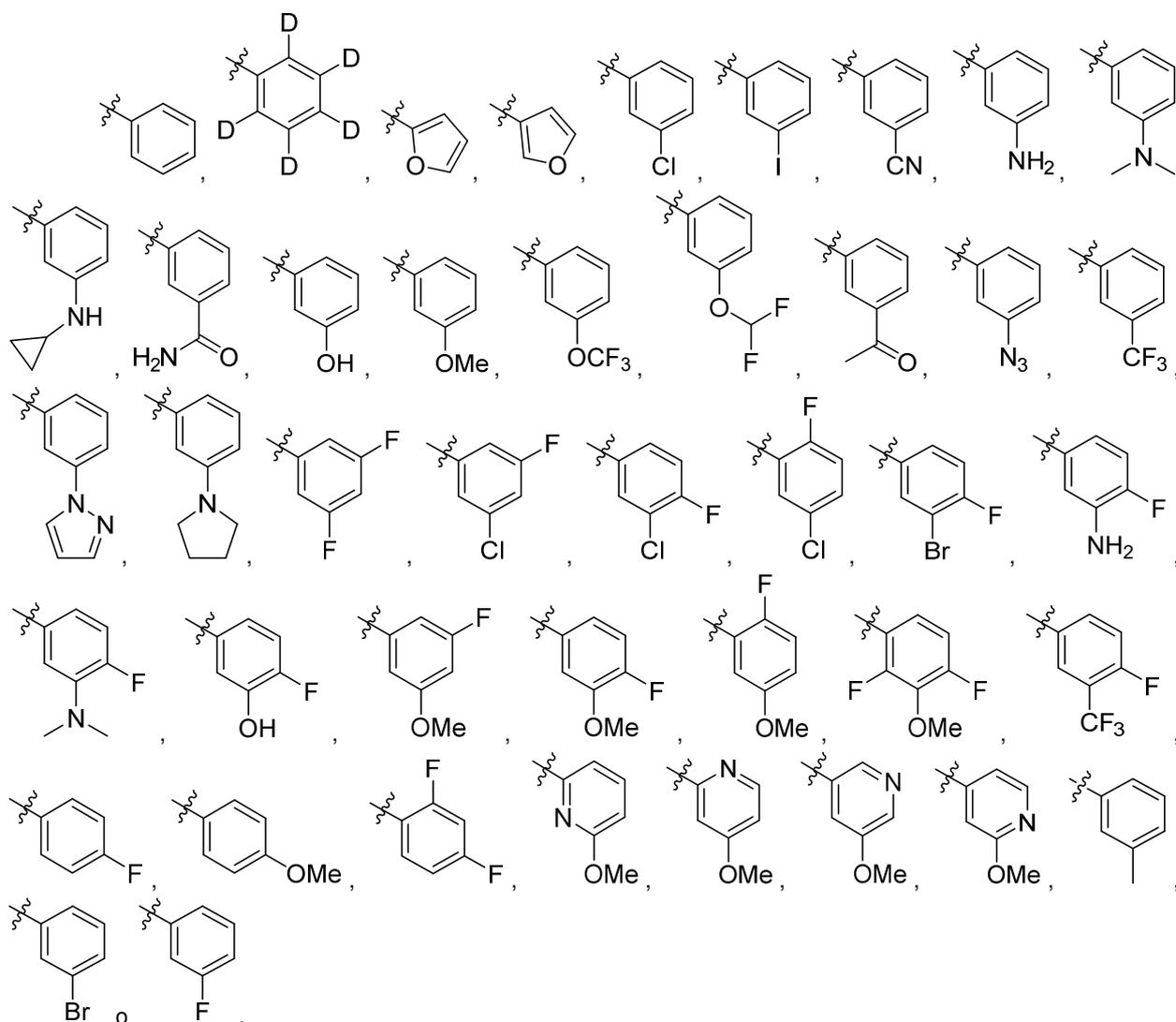
algunas realizaciones, R² es OMe. En algunas realizaciones, R^{A5} es -N(R)₂. En algunas realizaciones, Anillo A es piridinilo sustituido con R^{A5}, donde R^{A5} es -N(R)₂. En algunas realizaciones, R^{A5} es -N(R)₂, donde cada R es hidrógeno. En algunas realizaciones, Anillo A es piridinilo sustituido con R^{A5}, donde R^{A5} es -NH₂. En algunas



realizaciones, Anillo A es NH₂. En algunas realizaciones, R² es

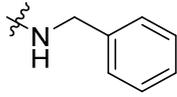
5 Los grupos Anillo A ilustrativos se representan gráficamente en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2. Grupos Anillo A ilustrativos.



10

En algunas realizaciones, R² es -NH-CH₂-Anillo A. En algunas realizaciones, R² es

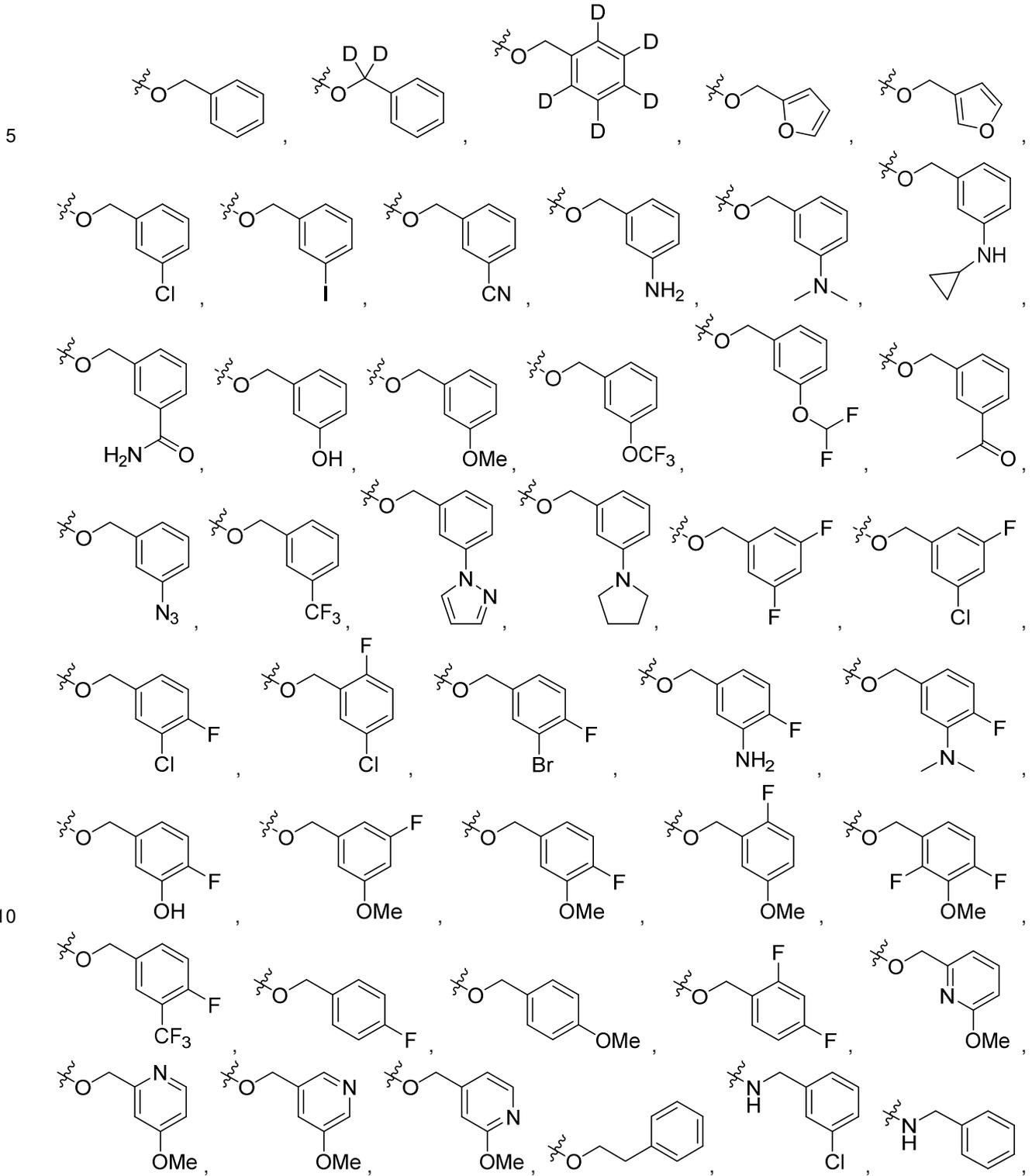


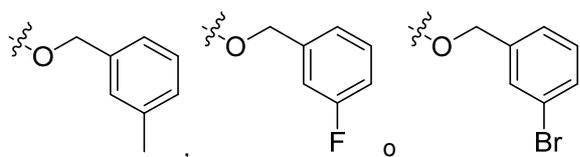
realizaciones, R² es

En algunas realizaciones, R² es -O-CH₂CH₂-Anillo A.

Los grupos R² ilustrativos se representan gráficamente en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3. Grupos R² ilustrativos.





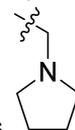
En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-OR^{3b}$, $-C(O)H$, $-C(O)OR$, o $-N(R^{3c})_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)N(R^{3a})_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-OR^{3b}$. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)H$. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)OR$. En algunas realizaciones, R^3 es $-N(R^{3c})_2$.

- 5 En algunas realizaciones, cada R^{3a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno o 1-pirrolidinilo.

En algunas realizaciones, R^{3a} es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada R^{3a} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)NH_2$.

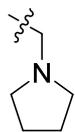
- 10 En algunas realizaciones, R^{3a} es alquilo C_1 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno o 1-pirrolidinilo. En algunas realizaciones, R^{3a} es alquilo C_1 opcionalmente

sustituido con 1-pirrolidinilo. En algunas realizaciones, R^{3a} es metilo. En algunas realizaciones, R^{3a} es

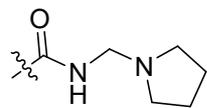


En algunas realizaciones, un R^{3a} es hidrógeno, y el otro R^{3a} es alquilo C_1 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno o 1-pirrolidinilo. En algunas realizaciones, un R^{3a} es hidrógeno, y el otro R^{3a} es alquilo C_1 opcionalmente sustituido con 1-pirrolidinilo. En algunas realizaciones, un R^{3a} es hidrógeno, y el otro R^{3a} es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es $-CONH(CH_3)$. En algunas realizaciones, un R^{3a} es

- 15 hidrógeno, y el otro R^{3a} es



En algunas realizaciones, R^3 es



En algunas realizaciones, R^{3b} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , oxo, o $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, R^{3b} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

- 20 En algunas realizaciones, R^{3b} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es $-OH$.

En algunas realizaciones, R^{3b} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halogen, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , oxo, o $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, R^{3b} es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^{3b} es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es $-OMe$. En algunas realizaciones, R^{3b} es $-CH(CH_3)C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-OCH(CH_3)C(O)NH_2$.

- 25 En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)H$.

En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)OR$, donde R es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)OMe$.

En algunas realizaciones, cada R^{3c} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-4} haloalquilo C_{1-4} , oxo, o $-N(R)_2$.

- 30 En algunas realizaciones, R^{3c} es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada R^{3c} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es $-NH_2$.

En algunas realizaciones, R^{3c} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halogen, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , oxo, o $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, un R^{3c} es hidrógeno, y el otro R^{3c} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halogen, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , oxo, o $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, un R^{3c} es hidrógeno, y el otro R^{3c} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre oxo o $-N(R)_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-NHC(O)CH_2NH_2$.

- 35 En algunas realizaciones, R^4 es R o halógeno. En algunas realizaciones, R^4 es R . En algunas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 40 En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^4 es metilo. En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, R^4 es $-CF_3$.

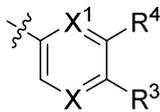
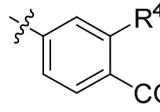
En algunas realizaciones, R⁴ es halógeno. En algunas realizaciones, R⁴ es -F. En algunas realizaciones, R⁴ es -Cl. En algunas realizaciones, R⁴ es -Br. En algunas realizaciones, R⁴ es -I.

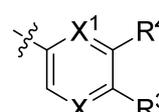
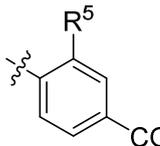
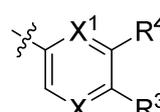
En algunas realizaciones, R⁴ es -N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁴ es -N(R)₂, donde cada R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁴ es -NH₂.

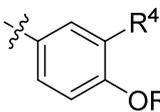
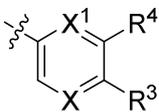
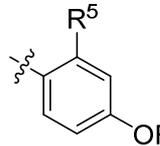
5 En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, metilo o -N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁵ es metilo. En algunas realizaciones, R⁵ es -N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁵ es -N(R)₂, donde cada R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁵ es -NH₂.

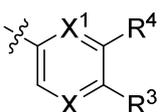
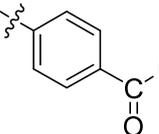
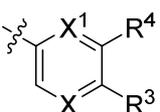
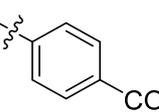
10 En algunas realizaciones, cada R es independientemente hidrógeno o es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, cada R es independientemente hidrógeno o es alquilo C₁₋₄ no sustituido. En algunas realizaciones, cada R es independientemente hidrógeno o es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -F.

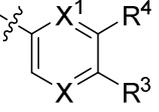
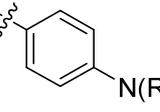
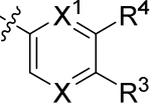
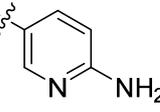
15 En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más -F. En algunas realizaciones, R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R es metilo. En algunas realizaciones, R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas realizaciones, R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más -F. En algunas realizaciones, R es -CF₃. En algunas realizaciones, R es -CHF₂.

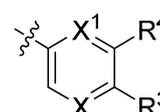
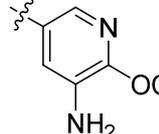
En algunas realizaciones, el lado derecho de la fórmula I, , es . En algunas

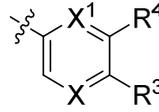
realizaciones,  es . En algunas realizaciones,  es

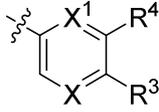
20 . En algunas realizaciones,  es . En algunas realizaciones,

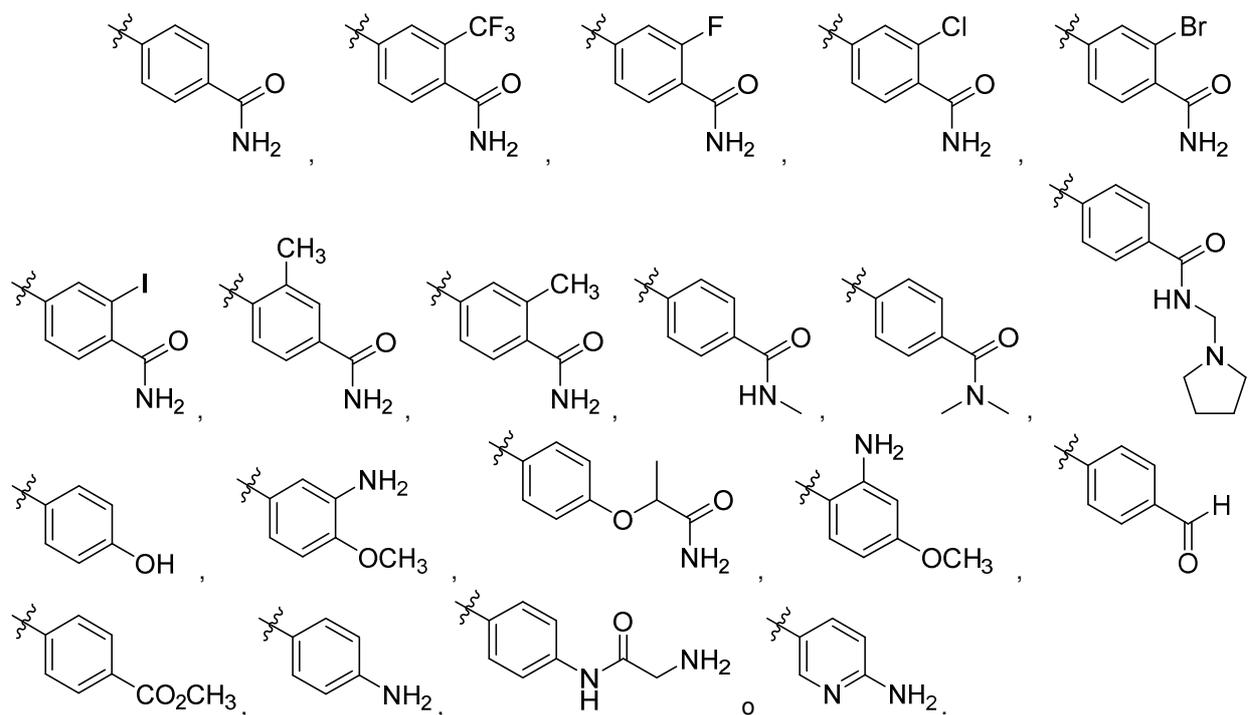
 es . En algunas realizaciones,  es . En algunas

realizaciones,  es . En algunas realizaciones,  es .

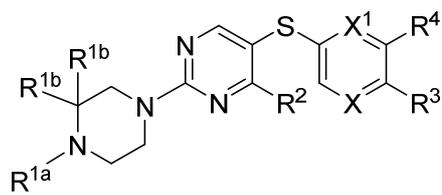
En algunas realizaciones,  no es .

Los restos  ilustrativos se representan gráficamente en la Tabla 4 siguiente.

25 **Tabla 4.** Restos  ilustrativos.



5 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-a:

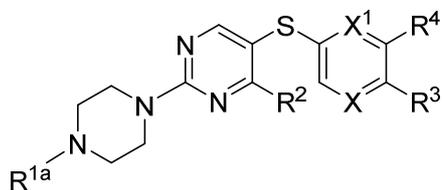


I-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas realizaciones,

10 R^{1a} es o C₁₋₆ alifático de cadena lineal opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -OH, ciclopropilo, -C≡CH o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-a-1:

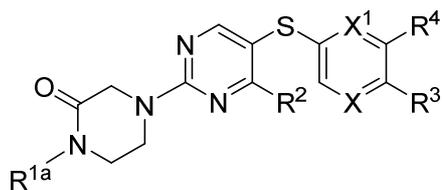


I-a-1

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas realizaciones,

20 R^{1a} es o C₁₋₆ alifático de cadena lineal opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -OH, ciclopropilo, -C≡CH o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

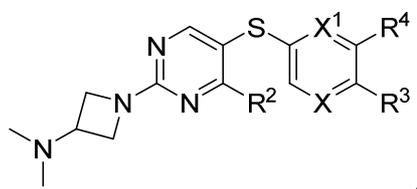
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-a-2:

**I-a-2**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas realizaciones,

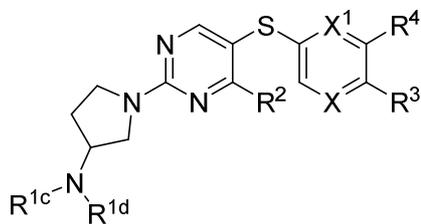
- 5 R^{1a} es  o C_{1-6} alifático de cadena lineal opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre $-OH$, ciclopropilo, $-C\equiv CH$ o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-b:

**I-b**

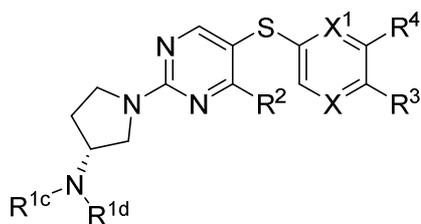
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-c:

**I-c**

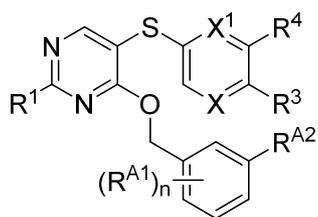
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas realizaciones, cada uno de R^{1c} y R^{1d} es metilo. En algunas realizaciones, R^{1c} es hidrógeno y R^{1d} es metilo.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-c-1:

**I-c-1**

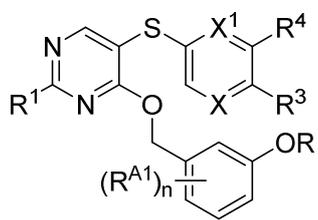
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas realizaciones, cada uno de R^{1c} y R^{1d} es metilo. En algunas realizaciones, R^{1c} es hidrógeno y R^{1d} es metilo.

- 25 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-d:

**I-d**

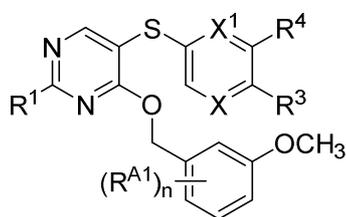
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas realizaciones, R^{A2} es -OMe. En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(R)₂, donde cada R es, independientemente, alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R^{A2} es -Cl, R^{A1} es -F, y n es 1.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-e:

**I-e**

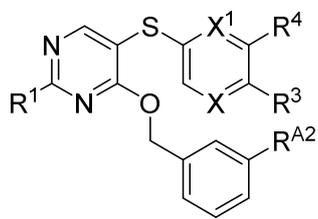
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-e-1:

**I-e-1**

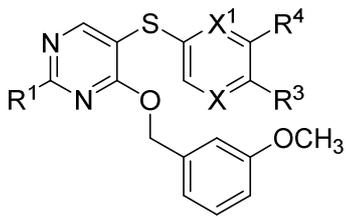
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-f:

**I-f**

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas realizaciones, R^{A2} es -OMe. En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(R)₂, donde cada R es, independientemente, alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^{A2} es -N(CH₃)₂. En algunas realizaciones, R^{A2} es -Cl.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I tiene la estructura de la fórmula I-g:

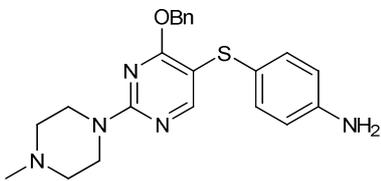


I-g

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

5 Los compuestos ilustrativos de fórmula I se representan gráficamente en la Tabla 5 siguiente.

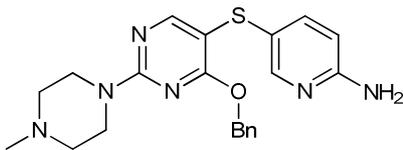
Tabla 5. Compuestos ilustrativos de fórmula I.



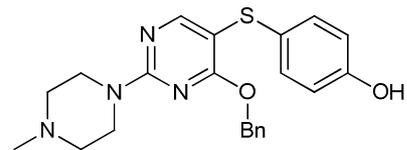
10



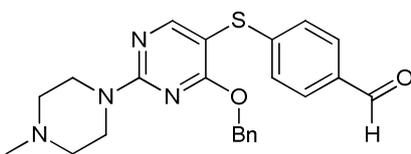
11



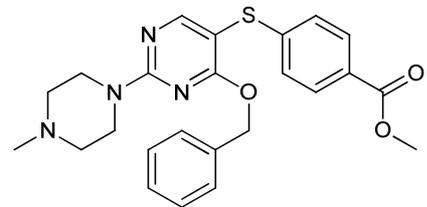
32



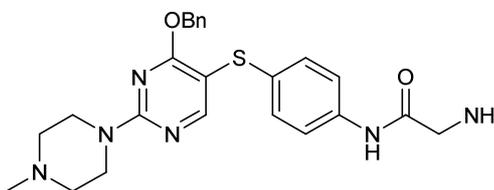
37



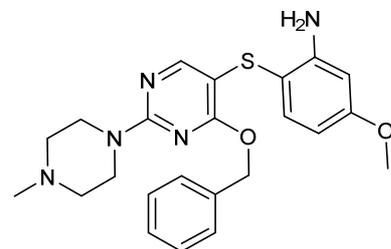
45



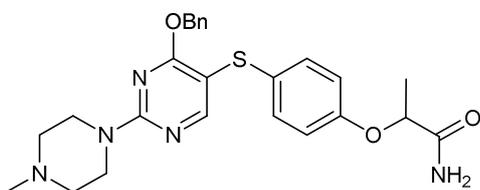
49



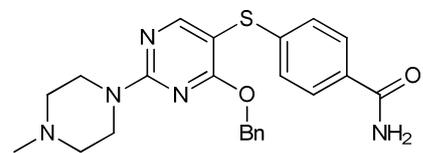
58



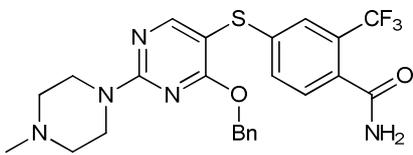
62



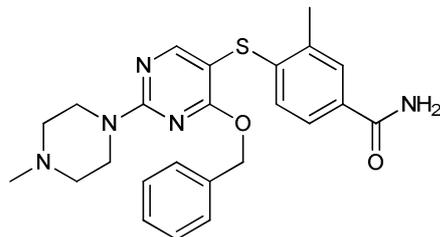
65



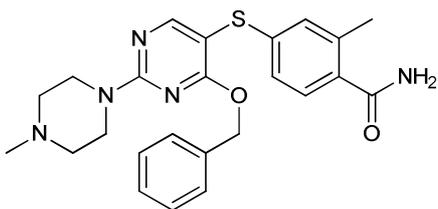
66



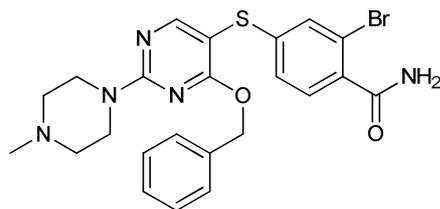
70



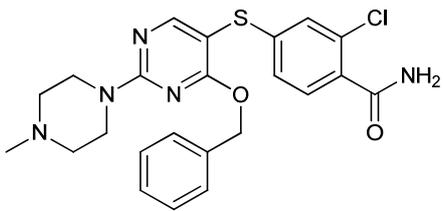
73



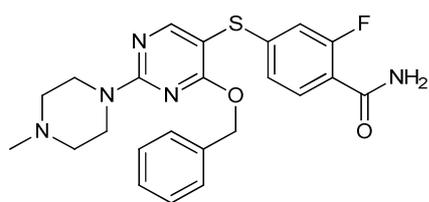
74



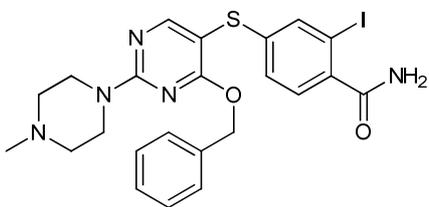
77



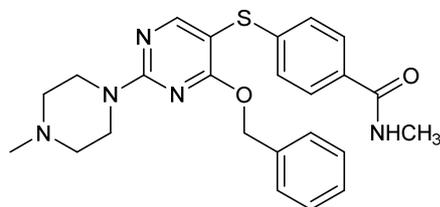
78



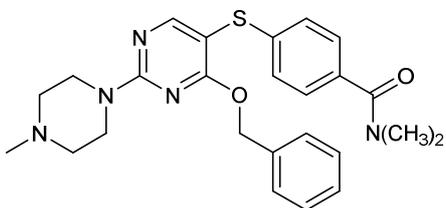
79



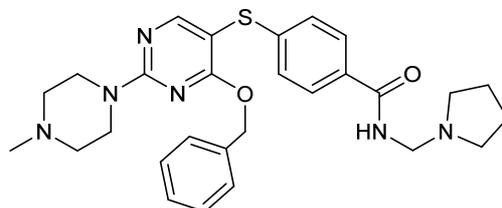
80



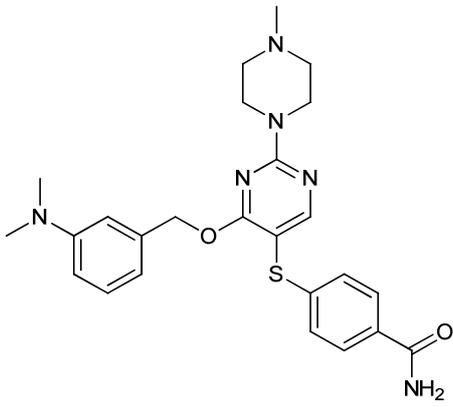
83



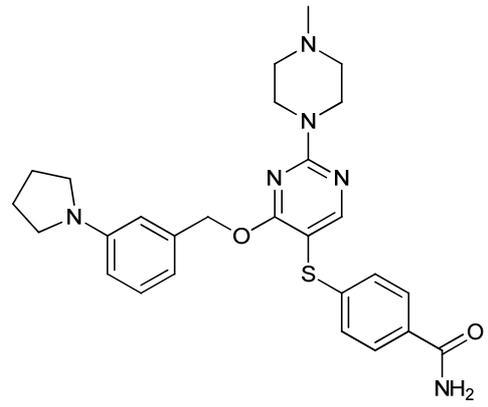
84



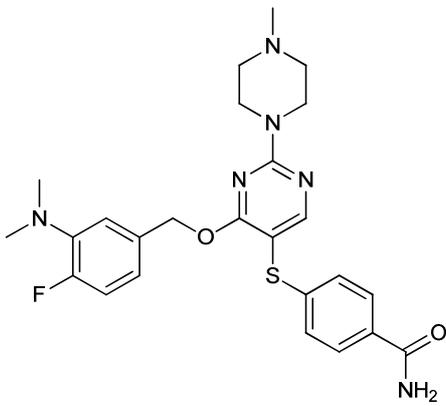
92



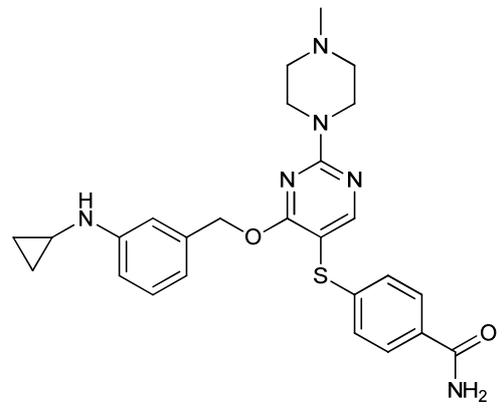
100a



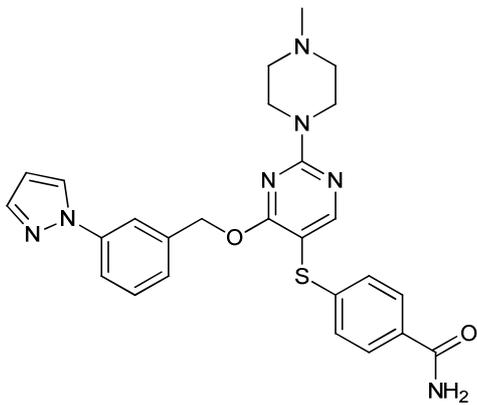
100b



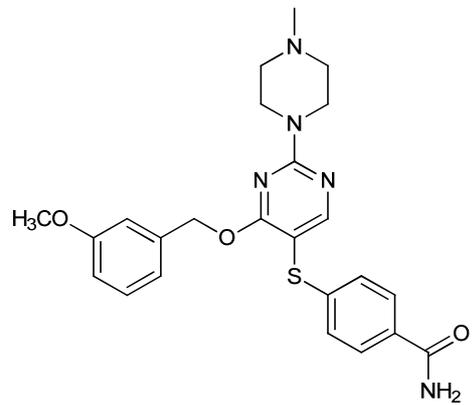
100c



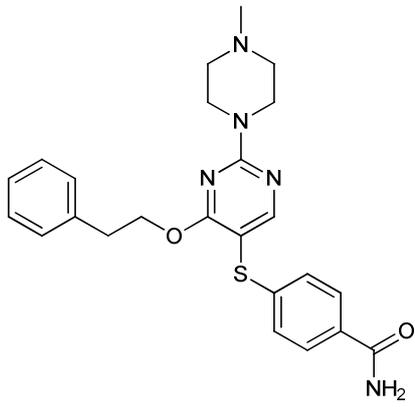
100e



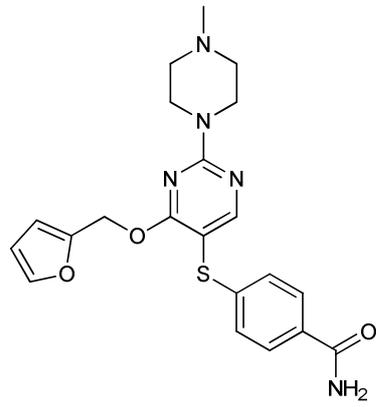
100f



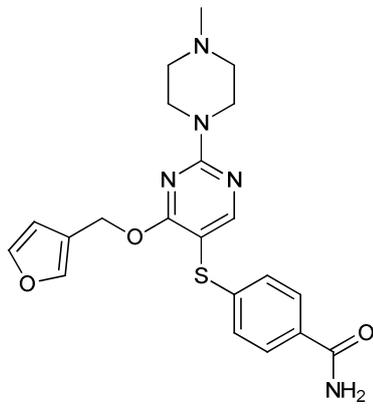
100g



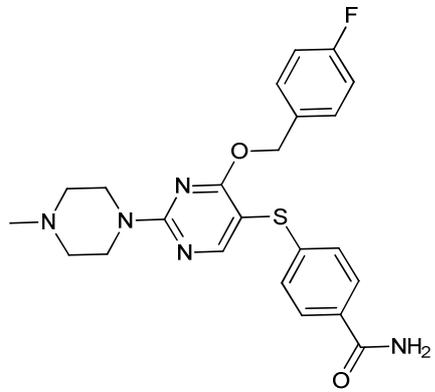
100h



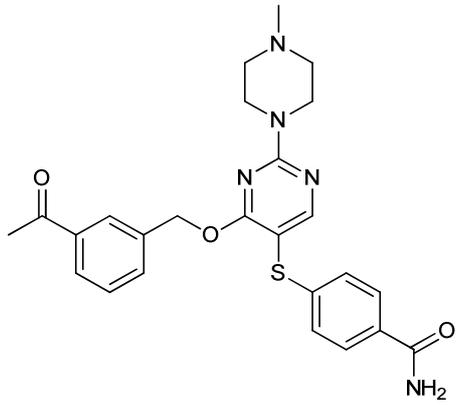
100i



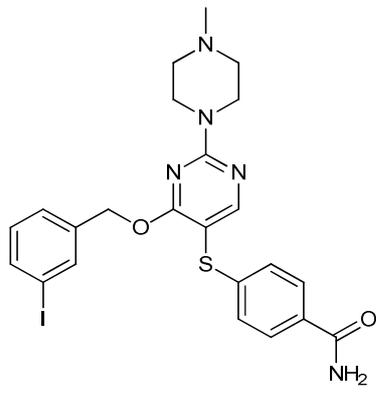
100j



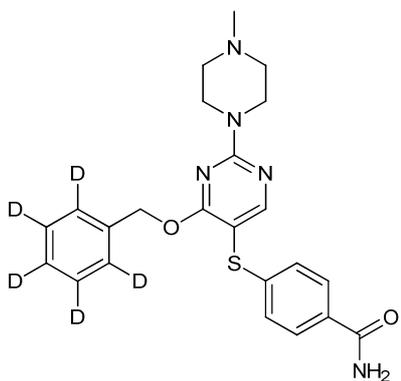
100m



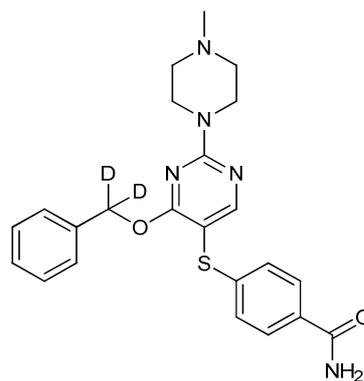
100q



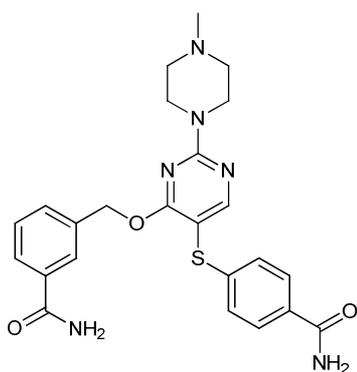
100s



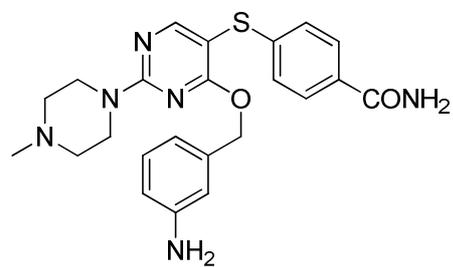
100t



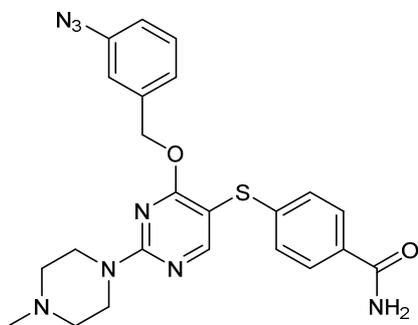
100u



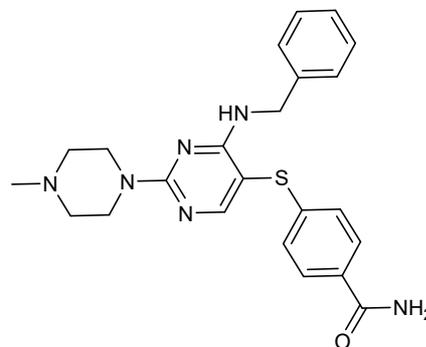
100w



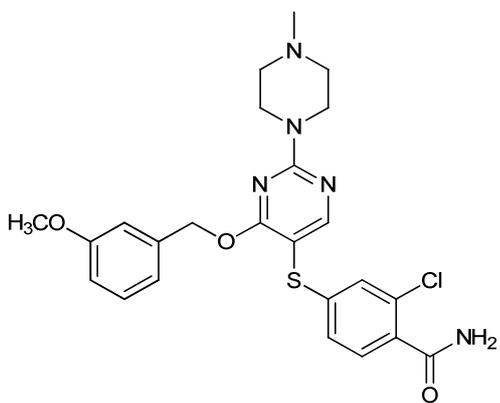
100x



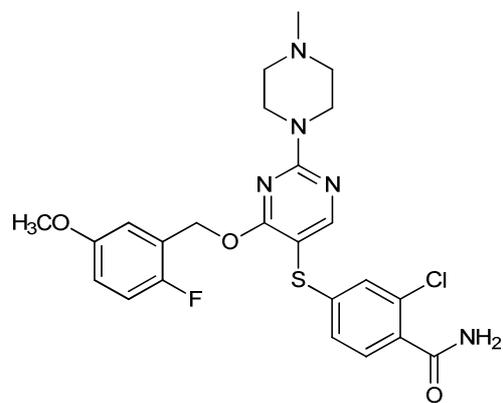
101



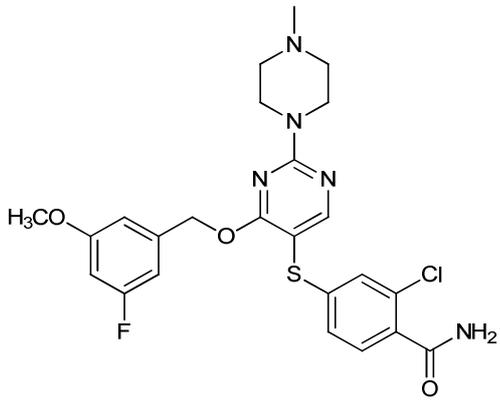
102



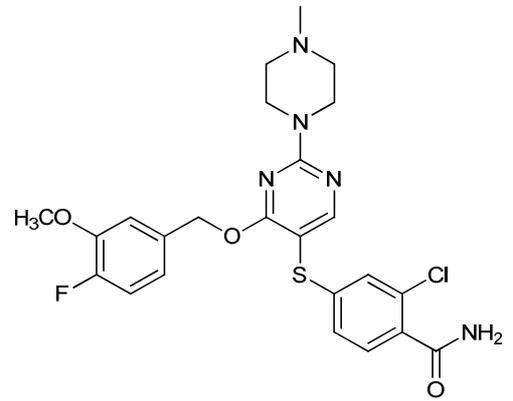
108



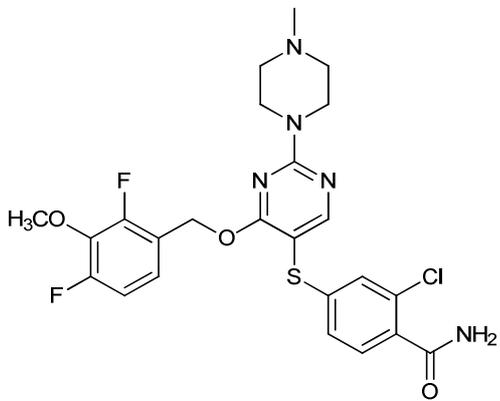
109



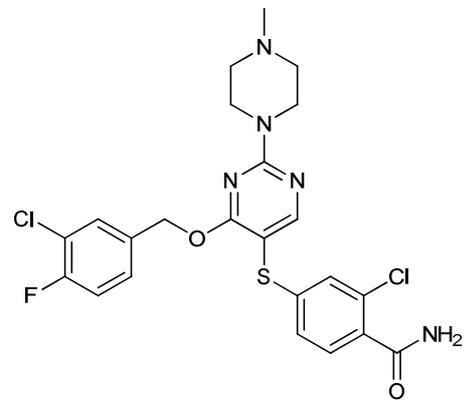
110



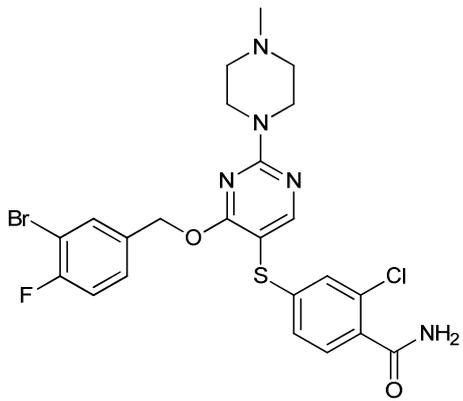
111



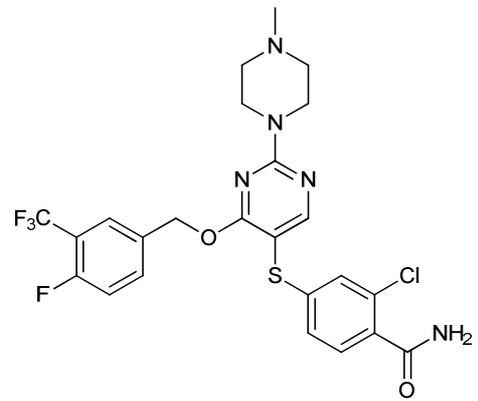
112



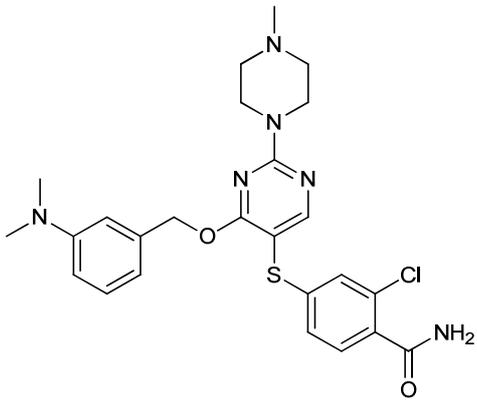
113



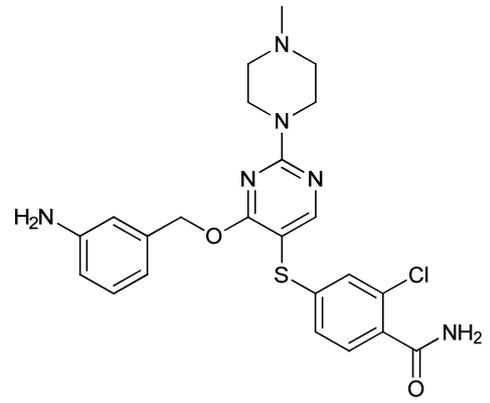
114



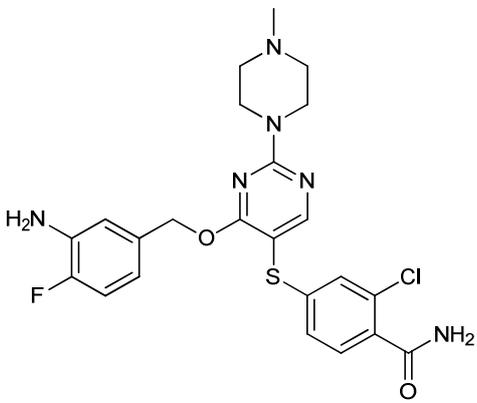
115



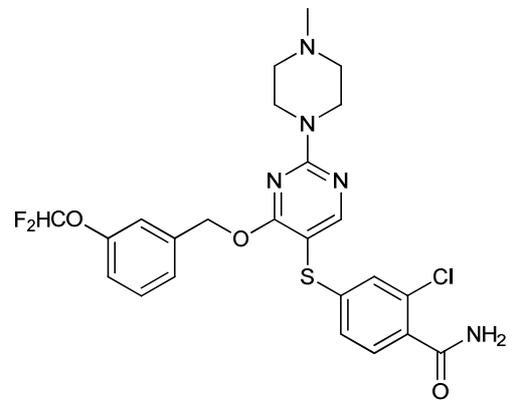
116



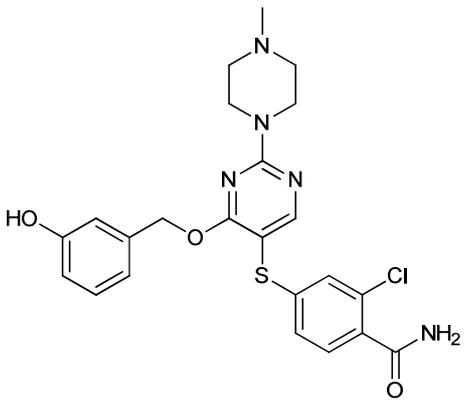
117



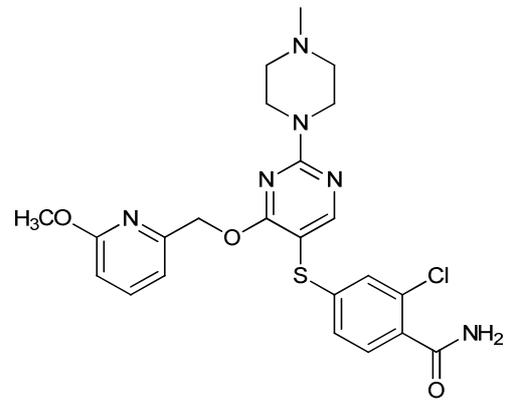
118



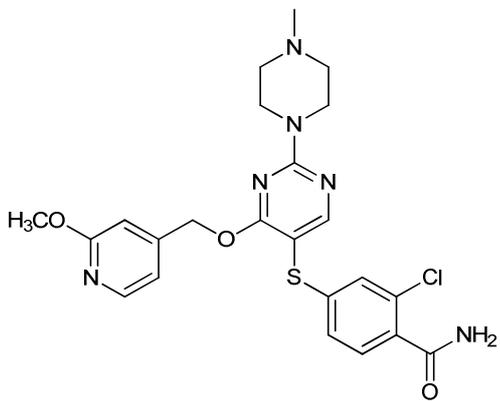
121



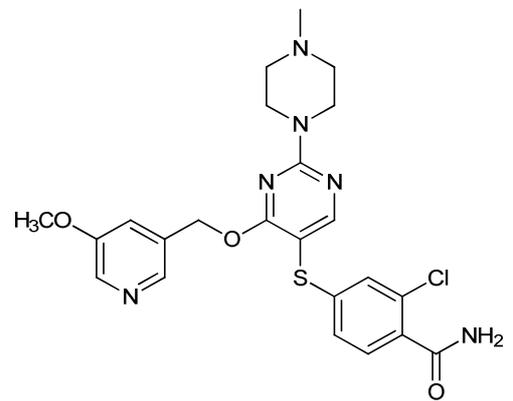
122



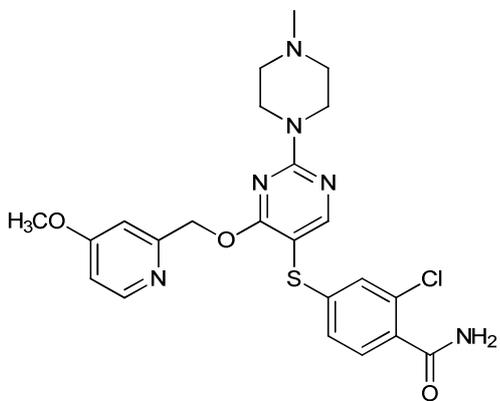
123



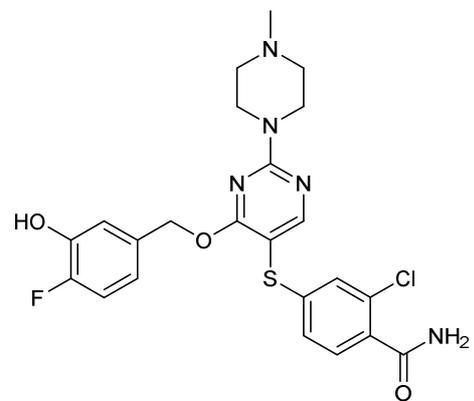
124



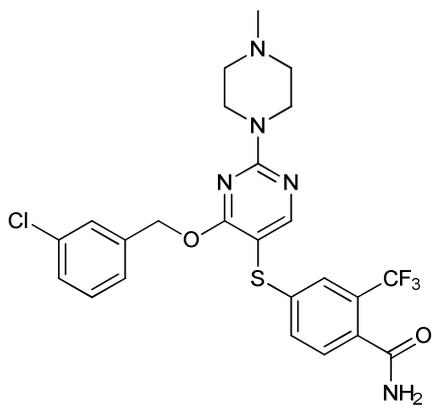
125



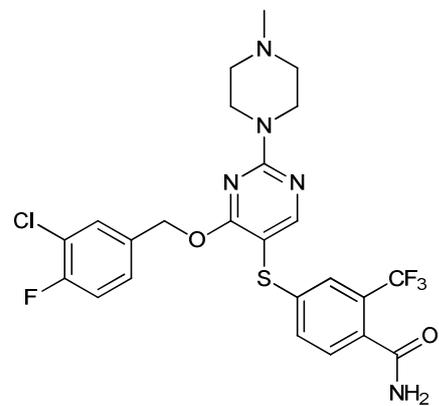
126



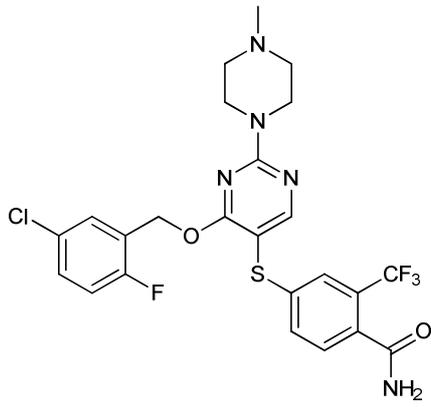
127



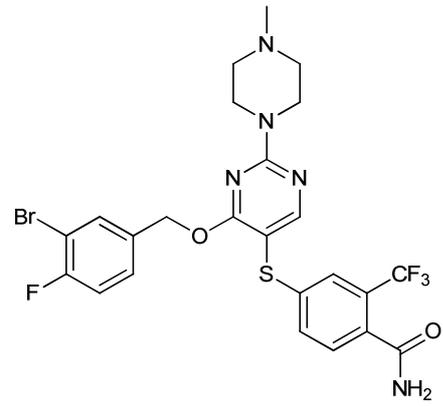
131



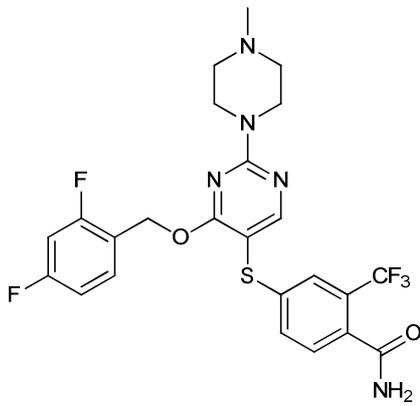
132



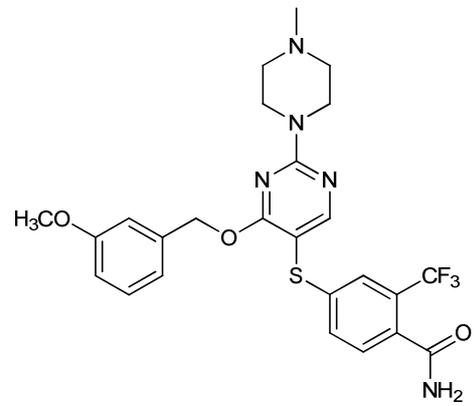
133



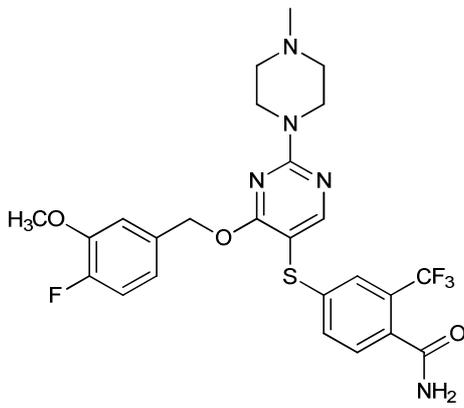
134



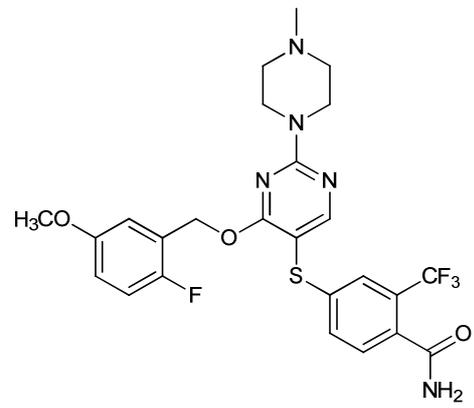
135



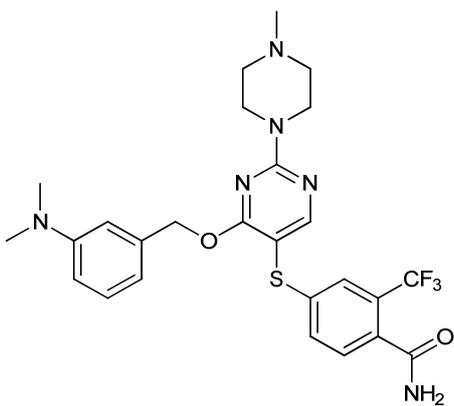
136



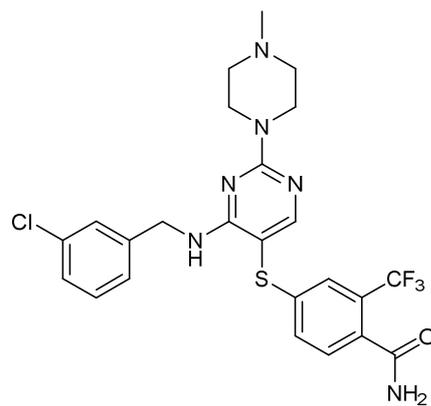
137



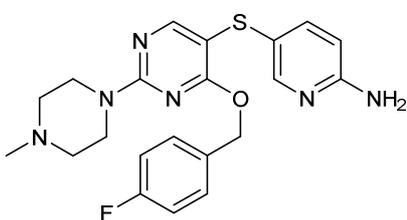
138



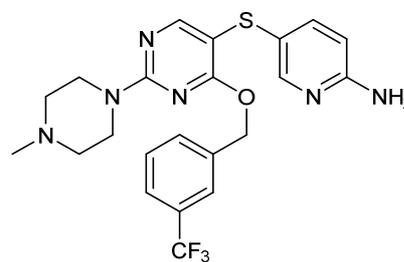
139



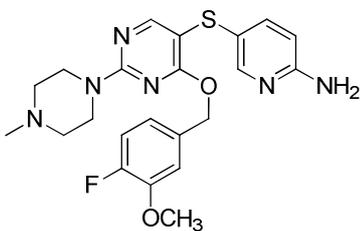
141



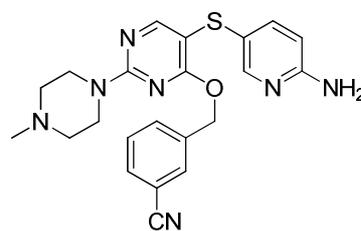
146c



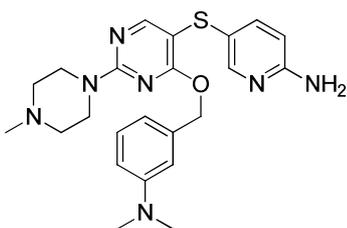
146e



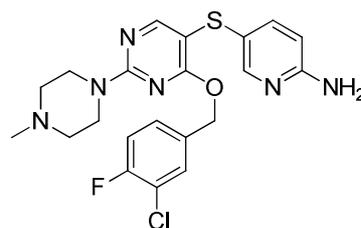
151



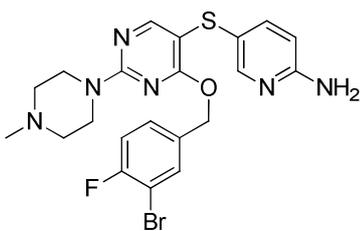
152



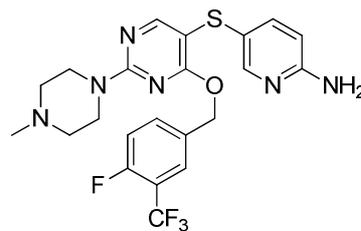
153



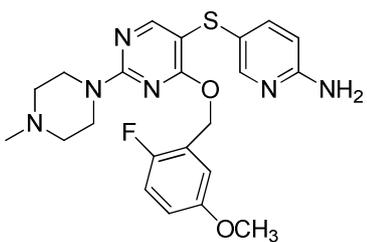
154



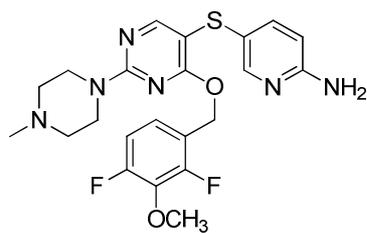
155



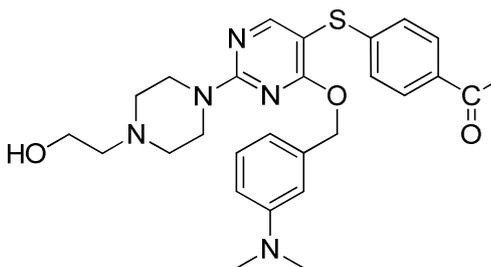
156



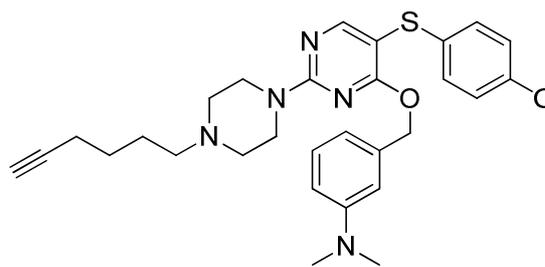
157



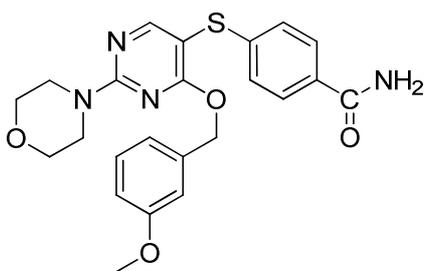
158



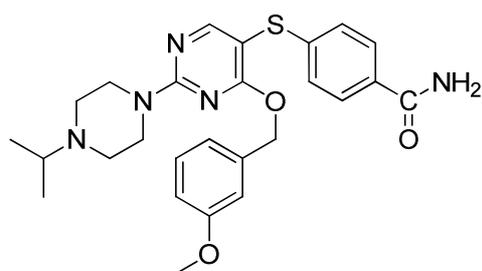
185d



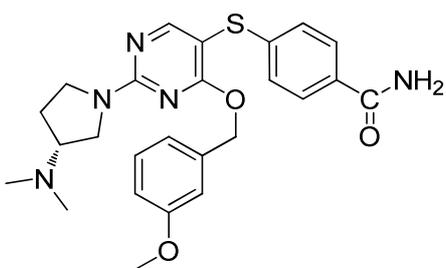
185e



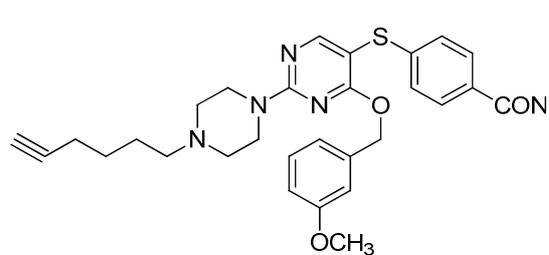
190a



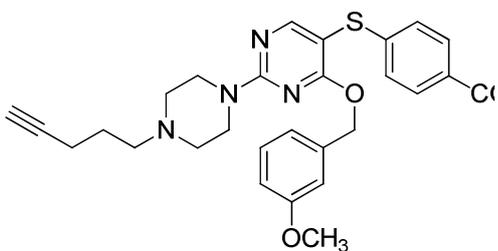
190b



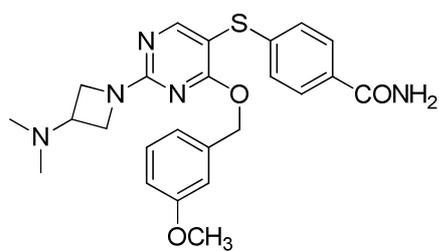
190e



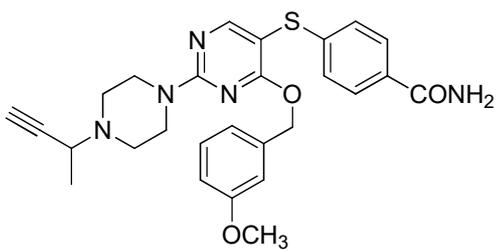
190j



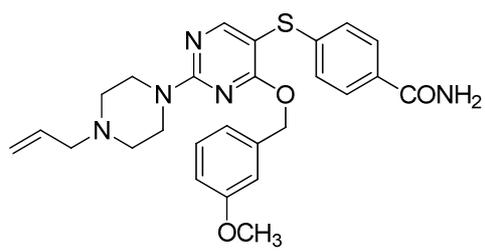
190k



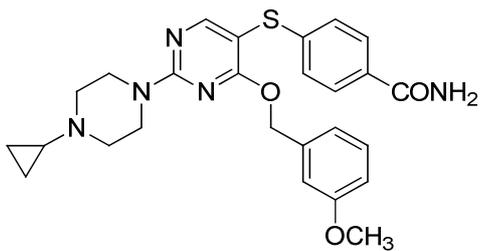
190m



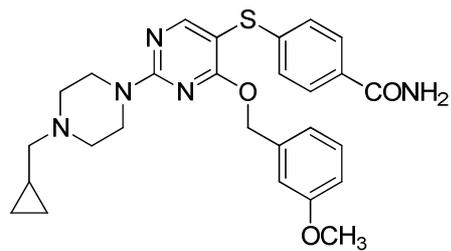
190n



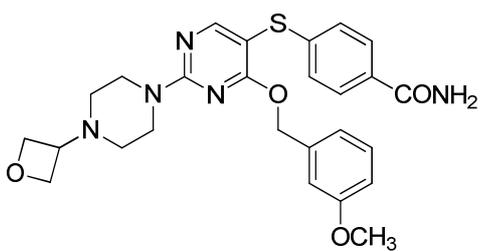
190o



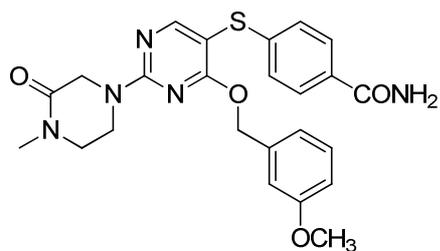
190p



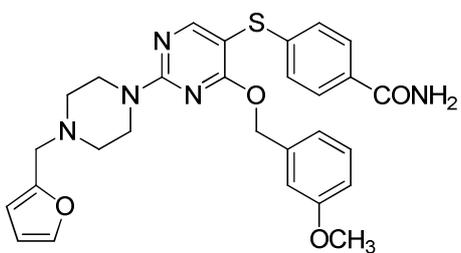
190q



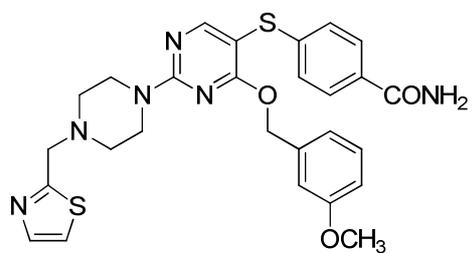
190r



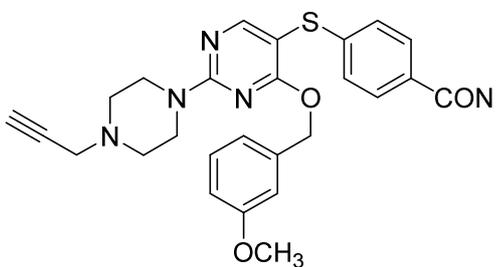
190t



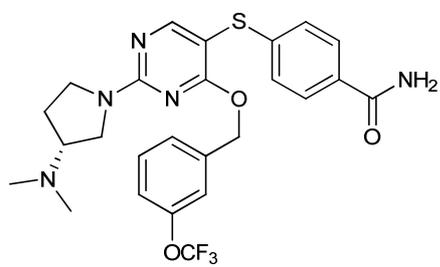
190u



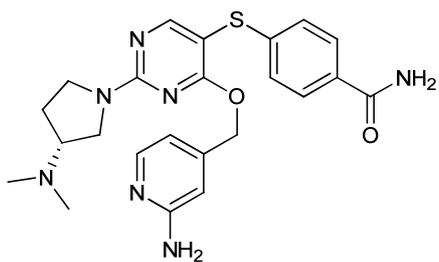
190v



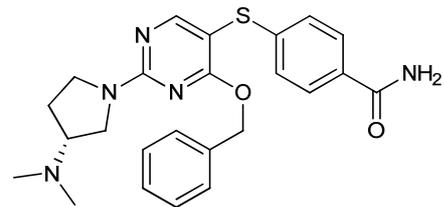
198



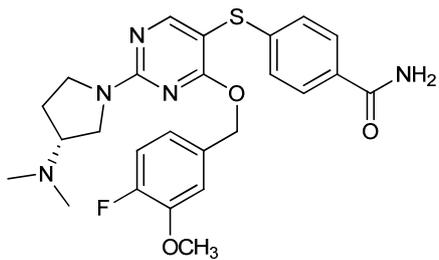
205



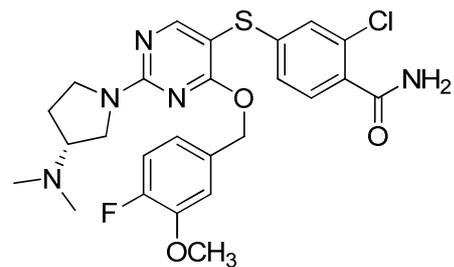
206



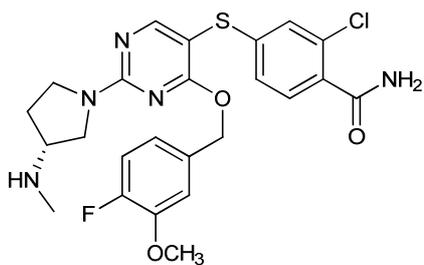
207



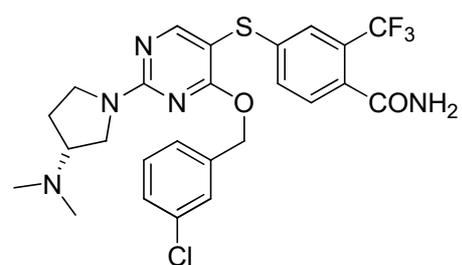
208



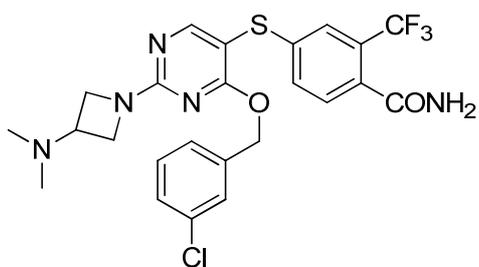
212



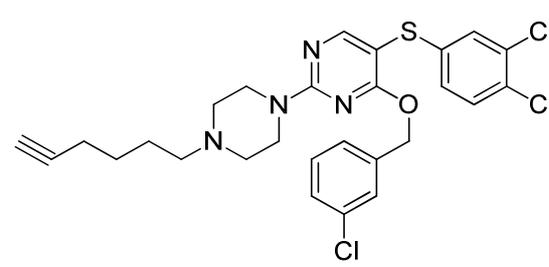
214



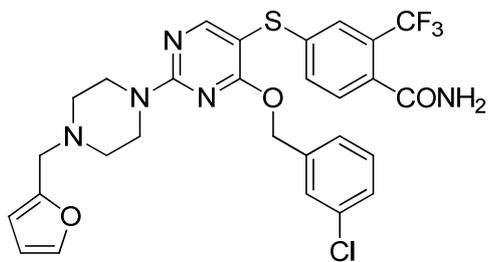
218



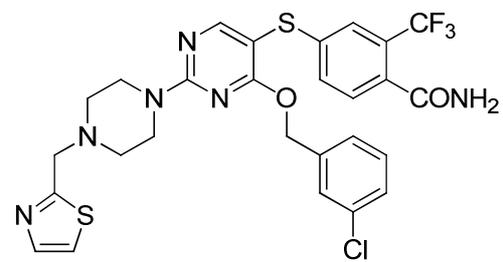
225



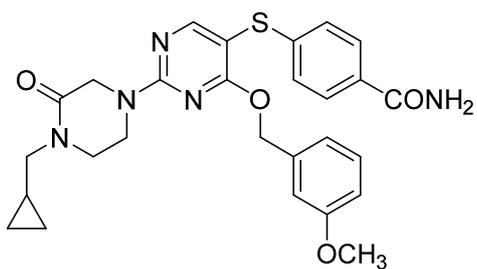
226



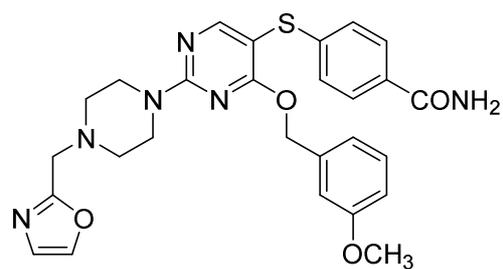
228



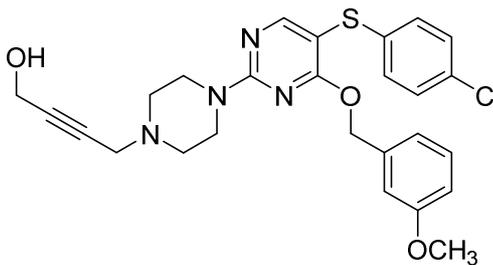
229



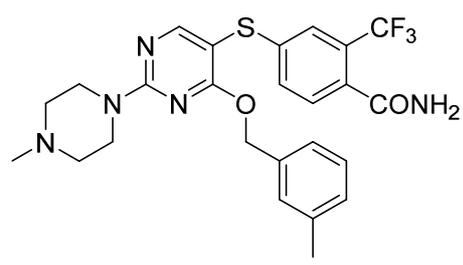
321



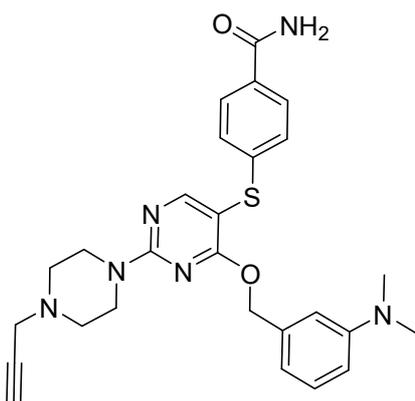
323



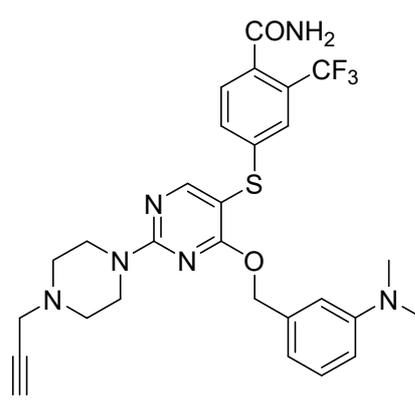
326



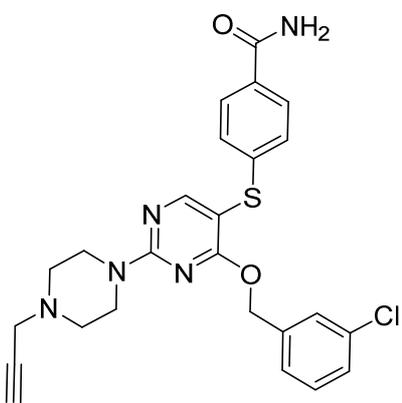
329



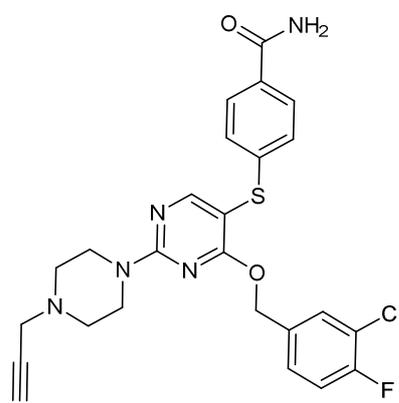
336



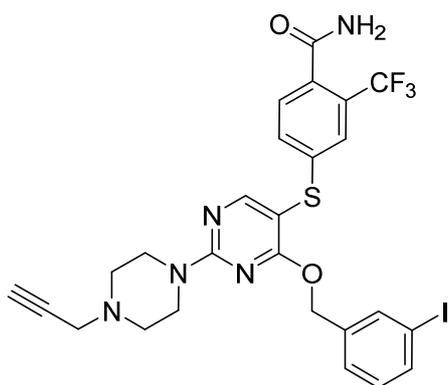
339



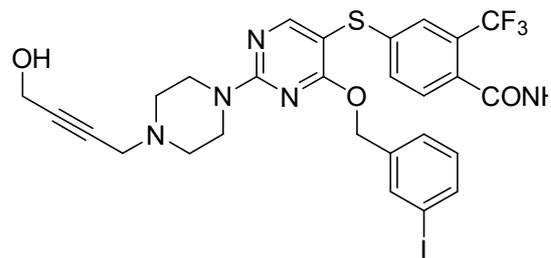
348



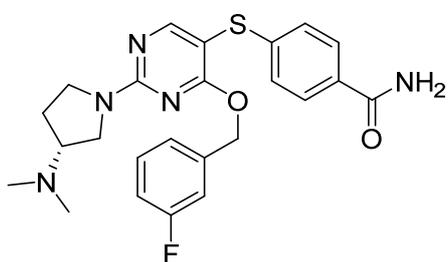
354



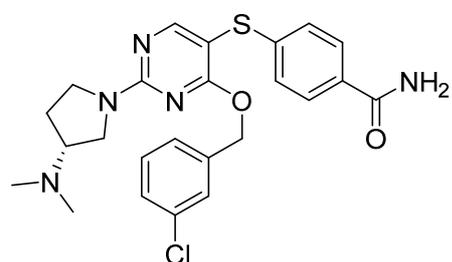
357



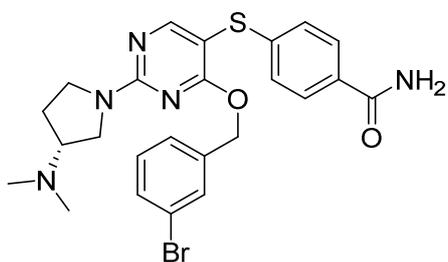
360



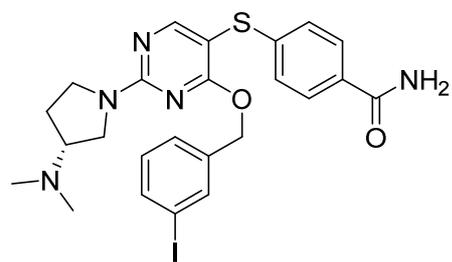
363



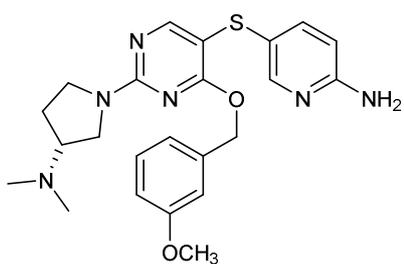
365



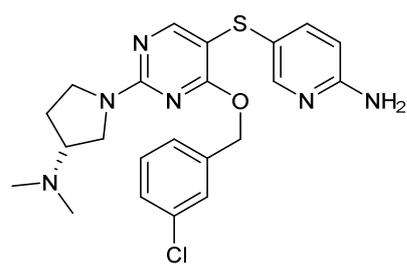
367



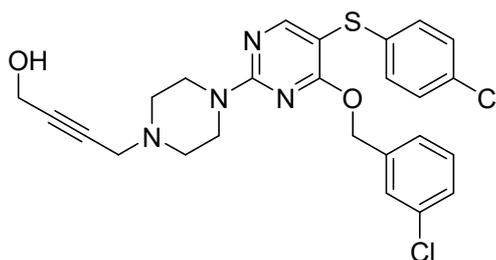
369



375



376

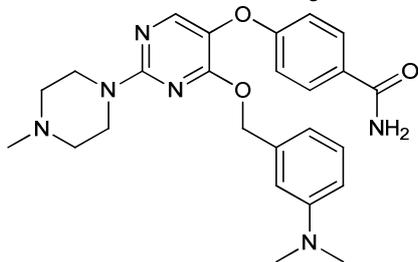


379

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, Y es -S-. En algunas realizaciones, Y es -O-. En algunas realizaciones, un compuesto de



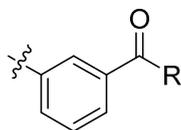
fórmula II es o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, Y es -CR₂-. En algunas realizaciones, Y es -CH₂-. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula

5

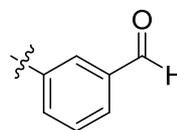


II es o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, Anillo B es

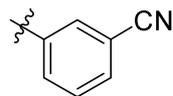


. En algunas realizaciones, Anillo B es

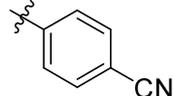


. En

algunas realizaciones, Anillo B es

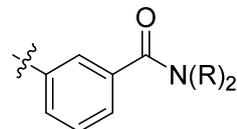


. En algunas realizaciones, Anillo B es

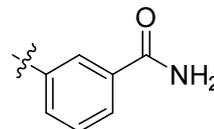


. En algunas

realizaciones, Anillo B es

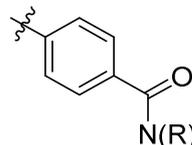


. En algunas realizaciones, Anillo B es

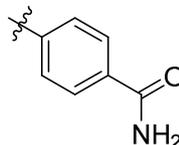


. En

algunas realizaciones, Anillo B es



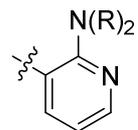
. En algunas realizaciones, Anillo B es



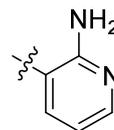
. En

10

algunas realizaciones, Anillo B es



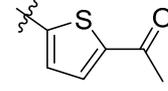
. En algunas realizaciones, Anillo B es



. En algunas

realizaciones, Anillo B es tienilo opcionalmente sustituido con -C(O)R. En algunas realizaciones, Anillo B es tienilo

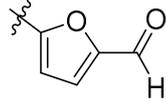
opcionalmente sustituido con -C(O)Me. En algunas realizaciones, Anillo B es



. En algunas

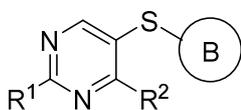
realizaciones, Anillo B es furanilo opcionalmente sustituido con -C(O)R. En algunas realizaciones, Anillo B es furanilo

opcionalmente sustituido con -C(O)H. En algunas realizaciones, Anillo B es



15

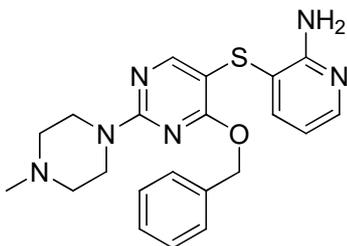
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula II tiene la estructura de la fórmula II-a:



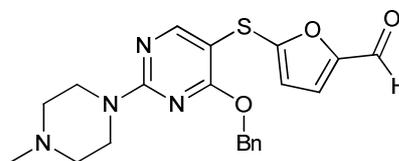
II-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada variable es independientemente como se describe en clases y subclases en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

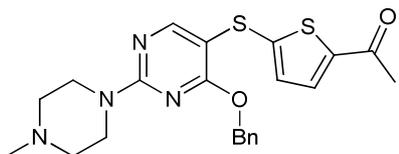
Los compuestos ilustrativos de fórmula II se representan gráficamente en la Tabla 6 siguiente.



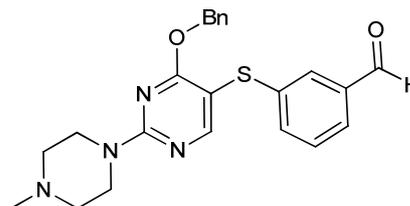
13



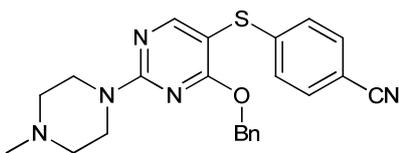
29



30



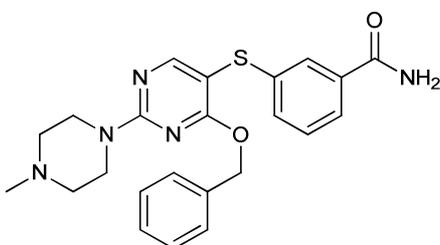
43



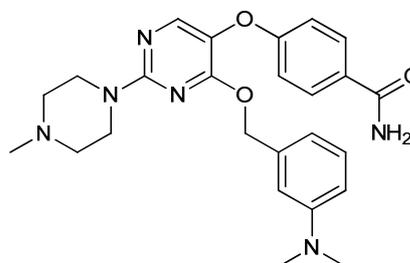
44



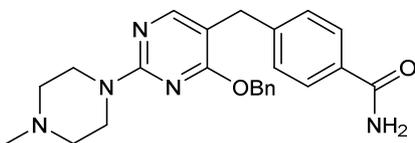
47



67



284



299

Usos

5 En algunas realizaciones, los compuestos de las fórmulas I y/o II son útiles en medicina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno o dolencia sensible a la inhibición de Hsp70, comprendiendo el uso administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, una enfermedad, trastorno o dolencia es una enfermedad, trastorno o dolencia proliferativo. En algunas realizaciones, una enfermedad, trastorno o dolencia es cáncer.

10 En determinadas realizaciones, se ha descubierto que los compuestos provistos tienen actividad antiproliferativa y, por tanto, se cree que es de utilidad en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cánceres y otros trastornos asociados con una proliferación celular no controlada. Tal como se define en el presente documento, un efecto

antiproliferativo comprendido en el alcance de la presente materia sujeto se puede demostrar, a modo de ejemplo no limitativo, por la capacidad de inhibir dianas génicas específicas de la proliferación celular *in vitro* o *in vivo*, o inhibir la proliferación celular en un ensayo *in vitro* con células completa, en un modelo animal *in vivo*, o mediante la administración clínica a un ser humano.

5 Los compuestos provistos se pueden usar *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, los compuestos provistos pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de neoplasias u otras enfermedades proliferativas *in vivo*. Si embargo, los compuestos provistos anteriormente descritos también pueden usarse *in vitro* con fines de investigación o clínicos (por ejemplo, determinar la susceptibilidad de la enfermedad de un paciente a un compuesto provisto, investigando el mecanismo de acción, elucidando una ruta o proceso celular). En determinadas realizaciones, la neoplasia es una neoplasia benigna. En otras realizaciones, la neoplasia es una neoplasia malignas.

10 En determinadas realizaciones, la neoplasia maligna es una neoplasia maligna hematológica. Las neoplasias hematológicas son tipos de cánceres que afectan a la médula ósea de la sangre y/o a los ganglios linfáticos. Los ejemplos de neoplasias malignas hematológicas que se pueden tratar usando los compuestos provistos incluyen, aunque no de forma limitativa, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de células pilosas, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneos (CTCL), linfoma de linfocitos T periféricos (PTCL), linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B, leucemia linfoblástica de linfocitos T aguda (T-ALL), leucemia promielocítica aguda, y mieloma múltiple. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados se utilizan para tratar el mieloma múltiple, glioblastoma, carcinoma epitelial, adenocarcinoma de cuello de útero, o liposarcoma bien diferenciado. En determinadas realizaciones particulares, el cáncer es un mieloma múltiple con recidiva y/o resistente al tratamiento. En otras realizaciones, los compuestos proporcionados se utilizan para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL). En determinadas realizaciones, los compuestos provistos se utilizan para tratar la leucemia linfoblástica aguda (ALL). En determinadas realizaciones, los compuestos provistos se utilizan para tratar la leucemia mielógena aguda (ALL). En determinadas realizaciones, el cáncer es una leucemia mielóide crónica (CML). En determinadas realizaciones, el cáncer es linfoma de linfocitos T cutáneos. En otras realizaciones, el cáncer es el linfoma de linfocitos T periféricos, Los compuestos provistos también se pueden utilizar para tratar una neoplasia maligna resistente al tratamiento con recidiva. En determinadas realizaciones, el cáncer es una neoplasia hematológica maligna resistente al tratamiento con recidiva. En determinadas realizaciones, el cáncer tiene resistencia multifármaco. Por ejemplo, el cáncer puede ser resistente a un agente quimioterapéutico concreto.

30 Otros cánceres además de las neoplasias malignas hematológicas también se pueden tratar usando los compuestos provistos. En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. Los cánceres ilustrativos que se pueden tratar con los compuestos provistos incluyen cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de piel, cáncer de cerebro, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de útero, cáncer testicular, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer neuroendocrino, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ojo, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de laringe, cáncer oral, cáncer de pene, tumores glandulares, cáncer rectal, cáncer del intestino delgado, sarcoma, carcinoma, melanoma, cáncer uretral, cáncer vaginal, para nombrar solamente unos pocos.

40 En algunas realizaciones, los compuestos provistos también se pueden usar para tratar y/o destruir células *in vitro*. En determinadas realizaciones, una concentración citotóxica de un compuesto provisto se pone en contacto con las células para destruirlas. En otras realizaciones, se utiliza una concentración subletal de un compuesto provisto para tratar las células. En determinadas realizaciones, la concentración de un compuesto provisto está comprendida de 0.01 nM a 100 nM. En determinadas realizaciones, la concentración de un compuesto provisto está comprendida de 0.1 nM a 50 nM. En determinadas realizaciones, la concentración de un compuesto provisto está comprendida de 1 nM a 10 nM. En determinadas realizaciones, la concentración de un compuesto provisto está comprendida de 1 nM a 10 nM, más especialmente de 1 nM a 5 nM.

50 Cualquier tipo de célula se puede someter a ensayo o destruirse con el compuesto provisto. Las células pueden estar en cualquier etapa de diferenciación o desarrollo. En determinadas realizaciones, las células son células animales. En determinadas realizaciones, las células son células de vertebrado. En determinadas realizaciones, las células son células de mamífero. En determinadas realizaciones, las células son células humanas. Las células se pueden derivar de un ser humano varón o hembra en cualquier etapa del desarrollo. En determinadas realizaciones, las células son células de primate. En otras realizaciones, las células se derivan de un roedor (por ejemplo, ratón, rata, cobaya, hámster, gerbo). En determinadas realizaciones, las células se derivan de un animal doméstico tal como un perro, gato, vaca, cabra, cerdo, etc. Las células también se pueden derivar de un animal o planta diseñados mediante ingeniería genética, tal como un ratón transgénico.

55 Las células utilizadas pueden ser naturales o mutantes. Las células pueden estar diseñadas mediante ingeniería genética. En determinadas realizaciones, las células son células normales. En determinadas realizaciones, las células son células hematológicas. En determinadas realizaciones, las células son leucocitos. En determinadas realizaciones particulares, las células son precursoras de leucocitos (por ejemplo, células madre, células precursoras, citoblastos). En determinadas realizaciones, las células son células neoplásicas. En determinadas realizaciones, las células son células cancerosas. En determinadas realizaciones, las células se derivan de una neoplasia maligna hematológica. En otras realizaciones, las células se derivan de un tumor sólido. Por ejemplo, las células se pueden derivar del tumor

de un paciente (por ejemplo, de una biopsia o extirpación quirúrgica). En determinadas realizaciones, las células se derivan de una muestra de sangre del sujeto o de una biopsia de médula ósea. En determinadas realizaciones, las células se derivan de una biopsia de ganglio linfático. Dicho análisis de citotoxicidad pueden ser útiles para determinar si la enfermedad de un paciente responderá a un tratamiento particular. Dicho análisis puede ser también útil para determinar la dosis necesaria para tratar la neoplasia maligna. Este análisis de la susceptibilidad del cáncer de un paciente al compuesto provisto evitaría la administración innecesaria de fármacos sin efecto sobre el paciente. El análisis también puede permitir el uso de una dosis menor de un compuesto de la invención si el cáncer del paciente es especialmente susceptible del compuesto.

En algunas realizaciones, las células se derivan de líneas celulares cancerosas. En determinadas realizaciones, las células proceden de neoplasias malignas hematológicas tal como las analizadas en el presente documento. Las líneas celulares de leucemia humana incluyen U937, HL-60, HL-60/RV+ (una P-glicoproteína que expresa en exceso la variante HL-60 de resistencia multifármaco que se seleccionó mediante exposición continua al alcaloide de la vinca vincristina), THP-1, Raji, CCRF-CEM, ALL3 (leucemia linfoblástica aguda aislada a partir de un paciente tratado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center y se caracterizó como un cromosoma Philadelphia positivo), y Jurkat. Las líneas celulares CLL ilustrativas incluyen JVM-3 y MEC-2. Las líneas celulares ilustrativas de mieloma incluyen MM1.S, MM1.R (resistente a dexametasona), RPMI8226, NCI-H929, y U266. Las líneas celulares de linfoma ilustrativas incluyen NCEB1 (linfoma de las células del manto), JEKO (linfoma de línea celular), Karpas, SUDH-6, SUDH-16, L428, KMH2, y línea celular de linfoma del manto Granta. En determinadas realizaciones, las células son células AML o células de mieloma múltiple (CD138+). En determinadas realizaciones, las células son citoblastos hematopoyéticos o células precursoras. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las células son células precursoras hematopoyéticas tales como células de médula ósea CD34+. En determinadas realizaciones, las células son células MOLT-3 (linfocitos T linfoblásticos agudos), SKNLP (neuroblastoma), PC9 (adenocarcinoma), H1650 (adeocarcinoma), H1975 (adeocarcinoma), H2030 (adeocarcinoma), H3255 (adeocarcinoma), TC71 (sarcoma de Ewing), HTP-15 (glioblastoma), A431 (carcinoma epitelial), HeLa (adenocarcinoma de cuello de útero), o WD0082 (liposarcoma bien diferenciado). En una realización preferida, las células son células HL-60/RV+. En determinadas realizaciones, las líneas celulares son resistentes a un agente quimioterapéutico concreto.

En algunas realizaciones, un cáncer es resistente al tratamiento con inhibidores de Hsp90. Los cánceres resistentes a los inhibidores de Hsp90 son especialmente difíciles de tratar. Se ha descubierto sorprendentemente que un compuesto provisto activa la caspasa, induce la muerte celular y/o inhibe el crecimiento celular cuando se administra a células resistentes a inhibidores de Hsp90. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la activación de la caspasa en células resistentes a inhibidores de Hsp90, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto o composición proporcionados. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inducción de la muerte celular en células resistentes a inhibidores de Hsp90, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto o composición proporcionados. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inducción de la apoptosis en células resistentes a inhibidores de Hsp90, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto o composición proporcionados. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica para su uso en la inhibición del crecimiento celular en células resistentes a inhibidores de Hsp90, comprendiendo el uso administrar a las células un compuesto o composición proporcionados.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados son útiles para tratar un sujeto en remisión clínica, donde el sujeto se ha tratado mediante cirugía o tiene enfermedad limitada no reseca. En algunas realizaciones, un sujeto se ha tratado previamente mediante un inhibidor de Hsp90.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las fórmulas I o II junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un transportador).

Las composiciones farmacéuticas incluyen isómeros ópticos, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento. Un compuesto proporcionado incluido en la composición farmacéutica puede estar covalentemente unido a un resto transportador, como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, un compuesto proporcionado incluido en la composición farmacéutica no se une covalentemente a un resto portador.

Un "transportador farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias transportadoras farmacéutica y fisiológicamente aceptables, orgánicas e inorgánicas, adecuadas para aplicación enteral o parenteral que no reacciones de forma perjudicial con el principio activo. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen agua, soluciones de sal (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, e hidratos de carbono tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácido graso, hidroximetilcelulosa, y polivinilpirrolidina. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes mojantes, emulsionantes, sales para alterar la presión osmótica, sustancias colorantes y/o aromáticas y similares que no reaccionen de forma perjudicial con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o se pueden administrar simultáneamente al sujeto. Se entiende que la coadministración incluye la administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un compuesto). Las preparaciones también se pueden combinar, cuando se desea, con otros principios activos (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia gama de formas farmacéuticas orales, parenterales y tópicas. Así, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal). También, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar mediante inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden
10 administrar transdérmicamente. Se pretende también que se pueden usar múltiples rutas de administración (por ejemplo, intramuscular, oral, transdérmica) para administración de los compuestos de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los transportadores farmacéuticamente aceptables pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, supositorios, y gránulos dispersables. Un transportador sólido puede ser una o más
15 sustancias que pueden también actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En polvos, el transportador es un sólido finamente dividido en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos el principio activo se mezcla con el transportador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

20 Los polvos y comprimidos contienen preferentemente entre 5% y 70% del compuesto activo. Los transportadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. Se pretende que el término "preparación" incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante tal como un portador que proporciona una cápsula donde el componente activo con o sin otros
25 transportadores, está rodeado por un transportador, que está asociado con este. Análogamente, se incluyen sellos y pastillas para chupar. Comprimidos, polvos, cápsulas y pastillas para chupar como formas de dosificación sólida adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, se funde en primer lugar, y el principio activo se dispersa homogéneamente en su interior, como
30 mediante agitación. La mezcla homogénea molida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de esta forma se solidifica.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosa o de agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, se pueden formular preparaciones líquidas para inyección parenteral como soluciones en una disolución acuosa de polietilenglicol.

35 Cuando se necesita o se desea la aplicación parenteral, las premezclas adecuadas de compuestos de la invención son soluciones estériles inyectables, preferiblemente oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluidos los supositorios. En particular, los transportadores para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de dextrosa, suero salino, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, polímeros en bloque de polioxietileno, y similares. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes.
40 Pueden también incorporarse los compuestos de la invención en liposomas o administrarse mediante bombas o parches transdérmicos. Las premezclas farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen las descritas, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y el documento WO 96/05309.

Se pueden preparar disoluciones acuosas para el uso oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, aromas, estabilizantes y agentes espesantes, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tales como gomas naturales y sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólidas que están previstas para convertirse, poco después del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden incluir, además del principio activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La composición farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o gominola por sí misma, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.
55

La cantidad de principio activo en una preparación en dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0.1 mg a 10000 mg, más típicamente de 1.0 mg a 1000 mg, de forma más típica de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del principio activo. La composición, si se desea, puede incluir también otros agentes terapéuticos compatibles.

- 5 Algunos compuestos pueden tener solubilidad limitada en agua y pueden requerir, por tanto, un tensioactivo u otro cosolvente adecuado en la composición. Dichos codisolventes incluyen: Polysorbate 20, 60, y 80; Pluronic F-68, F-84, y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino polyoxil 35. Dichos codisolventes se emplean normalmente a un nivel entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2% en peso.

- 10 Puede ser deseable una viscosidad mayor que la de una mera disolución acuosa para disminuir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión en la formulación, y/o de otra forma para mejorar la formulación. Dichos agentes reforzadores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sales del mismo, ácido hialurónico y sales del mismo, y combinaciones de los anteriores. Dichos agentes se emplean normalmente a un nivel
15 entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 2% en peso.

- Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación continua y/o comodidad. Dichos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de elevado peso molecular, polisacáridos gelificantes, y sustratos transportadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se describen con mayor detalle en las patentes de los Estados Unidos números 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y
20 4,861,760.

Dosificaciones eficaces

- Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones donde el principio activo está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. La cantidad eficaz real para una aplicación en particular dependerá, *inter alia*, de la dolencia que se está
25 tratando. Por ejemplo, cuando se administra en usos para tratar el cáncer, dichas composiciones contendrán una cantidad de principio activo eficaz para conseguir el resultado deseado (por ejemplo, disminuir el número de células cancerosas en un sujeto).

- La dosificación y frecuencia (monodosis o multidosis) del compuesto administrado puede variar dependiendo de numerosos factores, que incluyen la vía de administración; tamaño, edad, sexo, estado de salud, peso corporal, índice
30 de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y extensión de los síntomas de la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, una enfermedad sensible a la inhibición de Hsp70); presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados con la salud; tipo de tratamiento concurrente; y complicaciones derivadas de cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. Se pueden usar otras pautas o agentes terapéuticos junto con los usos y compuestos de la invención.

- 35 Para cualquier compuesto descrito en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar inicialmente a partir de los ensayos de cultivo celular. Las concentraciones diana serán las concentraciones del(de los) principio(s) activo(s) que son capaces de disminuir la actividad enzimática medida, por ejemplo usando los usos descritos.

- Las cantidades terapéuticamente eficaces para uso en seres humanos pueden también determinarse a partir de
40 modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para seres humanos para conseguir una concentración que se ha encontrado que es eficaz en animales. Se puede ajustar la dosificación en seres humanos controlando la inhibición y ajustando la dosificación hacia arriba o hacia abajo. En determinadas realizaciones, la dosis administrada está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, ya sea una, dos o más de dos veces al día. En determinadas realizaciones, la dosis administrada está en el intervalo de aproximadamente 0.001 a
45 aproximadamente 100 mg por kilogramo y día. En determinadas realizaciones, la dosis administrada está en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10 mg por kilogramo y día. En determinadas realizaciones, la dosis administrada está en el intervalo de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo y día. En determinadas realizaciones, la dosis administrada está en el intervalo de aproximadamente 0.0001 a
50 aproximadamente 10 mg por kilogramo y día. En determinadas realizaciones, la dosis administrada está en el intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg por kilogramo y día.

- En determinadas realizaciones, la dosificación terapéuticamente eficaz preferida será la cantidad de un compuesto de la presente materia sujeto necesaria para obtener una concentración en suero, pero más preferiblemente en el tumor, equivalente a la concentración para conseguir efectos fenotípicos en cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento, pero sin limitarse a la inducción de apoptosis tal como se indica mediante la caspasa. En algunas
55 realizaciones, dichas concentraciones se seleccionan del grupo que consiste en menos de 200 uM; menos de 100 uM; menos de 50 uM; menos de 25 uM; menos de 15 uM; menos de 10 uM; menos de 5 uM; menos de 2 uM; menos de 1 uM; menos de 500 nM; menos de 200 nM; o menos de 100 nM. En algunas realizaciones, el efecto fenotípico es el valor de IC50 para un ensayo.

Las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente y del compuesto que se está empleando. La dosis administrada al paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para realizar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente en el tiempo. El tamaño y la dosis se determinarán también por la existencia, naturaleza y extensión de cualesquiera efectos secundarios adversos. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, se aumenta la dosificación mediante pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. En algunas realizaciones, el intervalo de dosificación es de 0.001% al 10% p/v. En algunas realizaciones, el intervalo de dosificación es de 0.1% al 5% p/v.

Las cantidades e intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica concreta que se está tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico que está proporcionado con la gravedad del estado de enfermedad del individuo.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la materia sujeto descrita en el presente documento puede ser una forma intravenosa o una forma farmacéutica oral, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, líquido y/o polvo envasado en, por ejemplo, un envase multiuso o de un solo uso, incluyendo por ejemplo un recipiente o frasco, un envase blíster. Se pueden preparar kits monodosis y los envases que contienen una cantidad de composición farmacéutica adecuada para tomar una vez al día o una vez por tratamiento. En el alcance de la presente materia sujeto se contemplan recipientes desechables monodosis, de dosis unitaria, monodosis y de uso diario.

Terapias combinadas

En algunas realizaciones, las presentes composiciones farmacéuticas se pueden utilizar junto con una forma farmacéutica adicional para potenciar su eficacia en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o dolencia, tal como se describe en el presente documento. A este respecto, las presentes composiciones se pueden administrar como parte de un régimen que incluye adicionalmente cualquier otra sustancia farmacéuticamente activa y/o forma farmacéutica conocida en la técnica para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o dolencia, tal como se describe en el presente documento. Análogamente, un principio activo farmacéutico diferente al especificado en el presente documento, se puede añadir a las composiciones para potenciar su eficacia en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o dolencia, tal como se describe en el presente documento. De acuerdo con ello, esta sustancia farmacéuticamente activa o forma farmacéutica adicional se puede administrar a un paciente tanto directa como indirectamente, y en paralelo o secuencialmente con las composiciones descritas en el presente documento.

Por ejemplo, otras terapias, formas farmacéuticas y/o agentes antineoplásicos que se pueden usar junto con los compuestos y composiciones proporcionados de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (radiación α , radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas, y factor de necrosis tumoral (tnf) por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos autorizados, incluidos pero sin limitación, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalano, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecan, topotecan), antibióticos (doxorrubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa), y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), por nombrar unos pocos. En determinadas realizaciones, un agente antineoplásico es una epotilina, taxol, radicicol o TMC-95A/B. En determinadas realizaciones, la epotilona es 12,13-desoxiepotilona B, (E)-9,10-dehidro-12,13-desoxiEpoB y 26-CF3-(E)-9,10-dehidro-12,13-desoxiEpoB. Adicionalmente, la presente invención también abarca el uso de determinados agentes citotóxicos o antineoplásicos actualmente en ensayos clínicos y que finalmente pueden ser autorizados por la FDA (incluyendo pero sin limitación, epotilonas y sus análogos, y geldanamidas y sus análogos).

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado se administra junto con uno o más agentes antineoplásicos adicionales. En algunas realizaciones, un agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, invasiones del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y antiandrógenos. Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos, y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec (Imatinib Mesylate), Velcade (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa (gefitinib), y adriamicina, así como un hospedador de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocadona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluidos altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenetiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, chlofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato del óxido de mecloretamina, melfalano, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, caminomina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-

norleucina, doxorubicina epirubicina esorubicina idarrubicina marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxilfluridina, encitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiandrógenos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenos de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcino; diaziquone; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK®; razoxano; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-trichlorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel (por ejemplo, TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.; ABRAXANE™, Celgene Corporation, Summit, N.J.), y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También incluidos como agentes adecuados para la combinación están los acondicionadores quimioterapéuticos adecuados tales como agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas sobre los tumores, incluidos los antiestrógenos, por ejemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromataza, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolídeo y goserelina. Los agentes antineoplásicos adicionales para la combinación incluyen clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). En algunas realizaciones, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar junto con los fármacos antineoplásicos de prescripción habitual tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, y Velcade®.

En algunas realizaciones, agentes anticancerosos, antineoplásicos o antiproliferativos diferentes a los compuestos anteriormente divulgados se consideran adicionalmente como útiles para el tratamiento combinado analizado en el presente documento. Las combinaciones de cualquiera de los agentes anteriores o sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables se contemplan en el presente documento.

En algunas realizaciones, las presentes composiciones y las formas farmacéuticas adicionales se pueden administrar a un paciente al mismo tiempo. En determinadas realizaciones, una de las presentes composiciones y la forma farmacéutica adicional se pueden administrar por la mañana y el resto se puede administrar por la noche.

En algunas realizaciones, los compuestos actualmente descritos se pueden administrar a un paciente que lo necesita en múltiples formas farmacéuticas. Este tratamiento combinado puede maximizar la eficacia de la presente composición para tratar un cáncer, neoplasia maligna, o trastorno proliferativo.

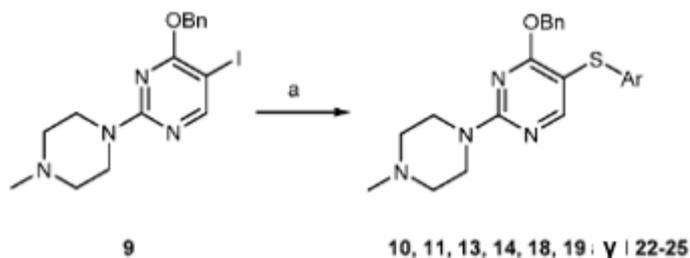
Para que la invención descrita en el presente documento se pueda entender con más claridad, se definen los siguientes ejemplos. Se deberá entender que estos ejemplos tienen solamente fines ilustrativos y no deben considerarse como una limitación de la presente invención en ninguna forma.

Ejemplos

SÍNTESIS QUÍMICA Y PURIFICACIÓN

General. Los datos de espectros RMN se han registrado en un espectrómetro Bruker AV-III-500 o de 600 MHz. Los desplazamientos químicos se notifican en valores δ en ppm campo abajo del TMS como patrón interno. Los datos de ^1H se notifican de la siguiente forma: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, br = amplio, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración. Los desplazamientos químicos de ^{13}C se notifican en valores δ en ppm campo abajo del TMS como patrón interno. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un sistema Waters LCT Premier. Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron en un instrumento Waters Acquity Ultra Performance LC con ionización por electropulverización y detector SQ. El HPLC analítico se llevó a cabo en un sistema Waters Autopurification con PDA, MicroMass ZQ y detector ELSD. La cromatografía en capa fina analítica se llevó a cabo en placas de gel de sílice de 250 μM F₂₅₄. La cromatografía de capa fina preparativa se llevó a cabo en placas de gel de sílice de 1000 μM F₂₅₄. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice malla 230-400. Los disolventes fueron de calidad HPLC. Todos los reactivos se adquirieron de Aldrich, Acros, Oakwood o Matrix Scientific y se utilizaron sin purificación. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo protección con argón.

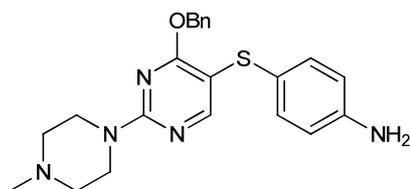
Ejemplo 1



Esquema 2. Síntesis de **10, 11, 13, 14, 18, 19 y 22-25**.

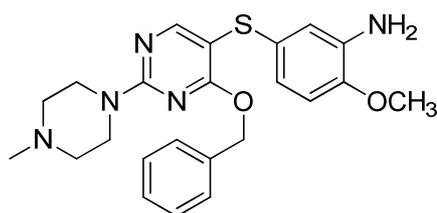
Reactivos y condiciones: a. ariltiol, tiofeno-2-carboxilato de cobre (I), K_2CO_3 , DMF, 120-130 °C, 3-24 h.

5 **Procedimiento general para la síntesis de 10, 11, 13, 14, 18, 19 y 22-25.** Una mezcla de yoduro de arilo **9** (1 equiv.), ariltiol (1.2 equiv.) y K_2CO_3 (2 equiv.) en DMF se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (0.4 equiv.) y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h o 130 °C durante 3 h bajo atmósfera de argón. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado el producto deseado.



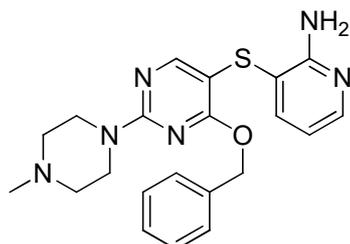
10 **10**

15 **4-(4-(Benziloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-iltio)anilina [10].** **10** se obtuvo con un rendimiento del 75% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 120 °C durante 24 h. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.8, 162.4, 161.0, 158.1, 145.7, 136.8, 132.4, 128.3, 127.7, 127.5, 123.9, 115.6, 67.6, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{26}N_5OS$, 408.1858; encontrado 408.1839.



11

20 **5-(4-(Benziloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-iltio)-2-metoxianilina [11].** **11** se obtuvo con un rendimiento del 64% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 120 °C durante 24 h. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 5H), 6.61-6.67 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.81-3.83 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.43-2.45 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): 168.3, 163.4, 161.3, 146.6, 137.0, 136.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 120.0, 116.3, 110.9, 102.7, 67.8, 55.8, 55.0, 46.4, 44.0; MS (m/z): $[M+H]^+$ 438.2.



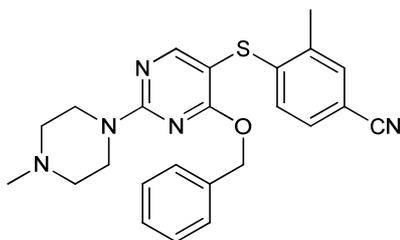
13

5 **3-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [13].** 13 se obtuvo con un rendimiento del 26% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 120 °C durante 24 h. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 5H), 6.50 (dd, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.01 (s a, 2H), 3.82-3.84 (m, 4H), 2.44-2.46 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₅N₆OS, 409.1811; encontrado 409.1804.



14

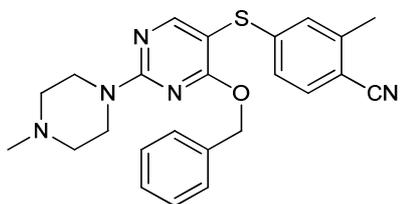
10 **4-(Benciloxi)-5-((6-metoxi-5-nitropiridin-3-il)tio)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina [14].** 14 se obtuvo con un rendimiento del 63% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 120 °C durante 24 h. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.19-7.31 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 3.77-3.79 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): 168.2, 162.7, 161.5, 153.9, 148.5, 143.0, 138.0, 136.1, 128.9, 128.8, 128.5, 110.2, 101.0, 68.5, 54.9, 46.3, 44.0, 38.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₅N₆O₄S, 469.1658; encontrado 469.1662.



15

18

20 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-3-metilbenzonitrilo [18].** 18 se obtuvo con un rendimiento del 76% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 120 °C durante 24 h. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12-7.32 (m, 6H), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 4H), 2.46-2.52 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 165.2, 161.8, 144.7, 136.3, 135.7, 132.8, 129.6, 128.4, 128.0, 127.6, 125.4, 119.2, 107.8, 96.6, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9, 19.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆N₅OS, 432.1858; encontrado 432.1840.



19

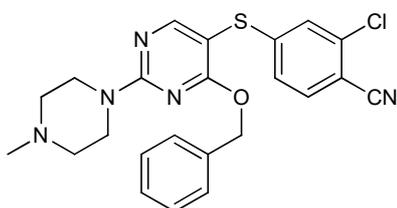
25 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-metilbenzonitrilo [19].** 19 se obtuvo con un rendimiento del 78% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 120 °C durante 24 h. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 4H), 2.44-2.50 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.6, 165.0, 161.7, 145.2, 142.1, 136.3, 132.5, 128.4, 128.0, 127.5, 127.1, 123.5, 118.3, 108.9, 97.1, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9, 20.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆N₅OS, 432.1858; encontrado 432.1840.

30



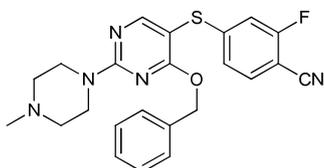
22

5 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-bromobenzonitrilo [22].** 22 se obtuvo con un rendimiento del 52% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 120 °C durante 24 h. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.14-7.19 (m, 2H), 6.85-7.04 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.83-3.97 (m, 4H), 2.44-2.54 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 165.1, 161.8, 147.6, 136.1, 133.8, 129.2, 128.5, 128.1, 127.5, 125.5, 124.6, 117.4, 111.4, 95.9, 68.0, 54.7, 46.1, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂BrN₅OS, 496.0807; encontrado 496.0816.



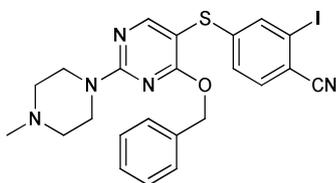
23

10 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-clorobenzonitrilo [23].** 23 se obtuvo con un rendimiento del 39% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 120 °C durante 24 h. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 4H), 2.45-2.54 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 165.1, 161.8, 147.7, 137.1, 136.1, 133.5, 128.5, 128.1, 127.6, 126.2, 124.1, 116.2, 109.0, 95.9, 68.0, 54.7, 46.1, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₂ClN₅OS, 452.1312; encontrado 452.1303.



24

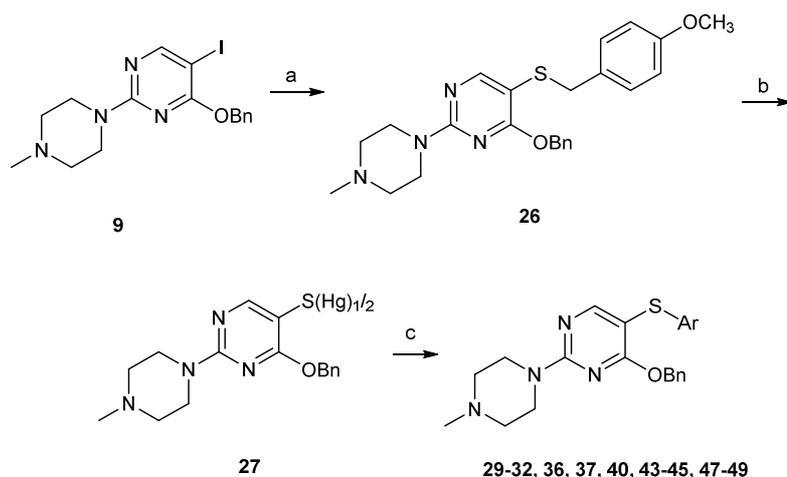
20 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-fluorobenzonitrilo [24].** 24 se obtuvo con un rendimiento del 92% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 130 °C durante 3 h. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 436.3.



25

25 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-iodobenzonitrilo [25].** 25 se obtuvo con un rendimiento del 57% siguiendo el procedimiento general después del calentamiento a 130 °C durante 3 h. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 544.2.

Ejemplo 2



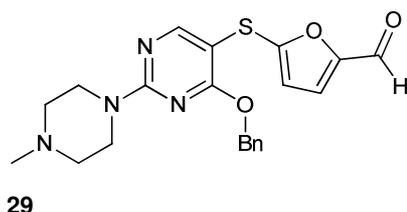
Esquema 3. Síntesis de 29-32, 36, 37, 40, 43-45, 47-49.

Reactivos y condiciones: a. (4-metoxifenil)metanotiol, tiofeno-2-carboxilato de cobre(I), CuI, K₂CO₃, DMF, 135°C, 18 h.; b. HgO, TFA, ta, 1 h.; c. yoduro de arilo, K₂CO₃, neocuproína, CuI, DMF, 135 °C, 1.5 h.

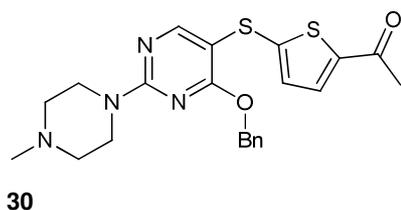
5 **4-(Benciloxi)-5-((4-metoxibenciltio)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina [26].** Una mezcla de **9** (0.400 g, 1.0 mmol) y K₂CO₃ (0.552 g, 4.0 mmol) en DMF (10 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadieron tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (0.076 g, 0.4 mmol) y CuI (0.078 g, 0.4 mmol) y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón. Se añadió (4-metoxifenil)metanotiol (0.185 g, 1.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 0-10% MeOH) para dar como resultado 0.340 mg (78%) de **26**. HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉N₄O₂S, 437.2011; encontrado 437.2025.

15 **bis((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)mercurio [27].** A una solución de **26** (5.0 g, 11.5 mmol) en TFA (30 ml) se añadió HgO (1.25 g, 5.7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1) para dar como resultado 4.5 g (95%) de **27**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 10H), 5.32 (s, 4H), 3.86 (m, 8H), 2.61 (m, 8H), 2.40 (s, 6H); MS (*m/z*): [M+H]⁺ 483.1.

20 **Procedimiento general para la síntesis de 29-32, 36, 37, 40, 43-45, 47-49.** La mezcla de **27** (1 equiv.), yoduro de arilo (1.2 equiv.), K₂CO₃ (4 equiv.), neocuproína (0.5 equiv.) y CuI (1 equiv.) en DMF se calentó a 135 °C durante 1.5 h bajo atmósfera de argón. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado el producto deseado.

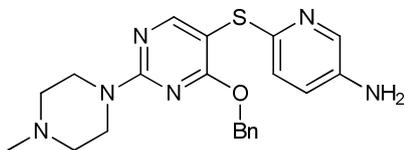


25 **5-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)furan-2-carbaldehido [29].** **29** se obtuvo con un rendimiento del 72% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 176.6, 168.0, 163.9, 161.5, 155.7, 153.8, 136.3, 128.4, 128.0, 127.6, 122.2, 113.7, 96.7, 68.0, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃N₄O₃S, 411.1491; encontrado 411.1510.



30 **1-(5-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)tiofen-2-il)etanon [30].** **30** se obtuvo con un rendimiento del 68% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.45 (d,

$J = 3.9$ Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 5H), 6.90 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.84-3.90 (m, 4H), 2.44-2.49 (m, 7H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 189.6, 168.0, 164.1, 161.5, 150.4, 143.7, 136.3, 133.0, 128.4, 127.9, 127.6, 127.3, 100.1, 68.0, 54.8, 46.2, 43.9, 26.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 441.1419; encontrado 441.1418.

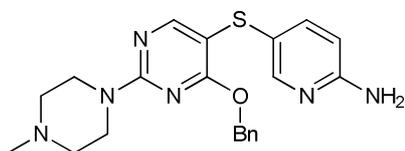


5

31

6-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-3-amina [31]. 31 se obtuvo con un rendimiento del 65% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 5H), 6.79 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 4H), 3.59 (s a, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{OS}$, 409.1811; encontrado 409.1806.

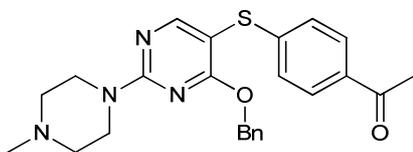
10



32

5-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [32]. 32 se obtuvo con un rendimiento del 59% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 6.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.49 (s a, 2H), 3.77-3.84 (m, 4H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{OS}$, 409.1811; encontrado 409.1810.

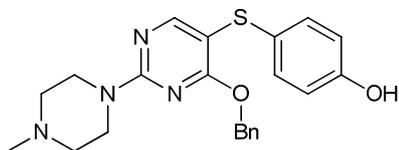
15



36

1-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)fenil)etanona [36]. 36 se obtuvo con un rendimiento del 52% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 197.2, 168.6, 165.0, 161.7, 145.3, 136.4, 134.0, 128.7, 128.3, 127.8, 127.4, 125.7, 97.7, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9, 26.5; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 435.1855; encontrado 435.1866.

20

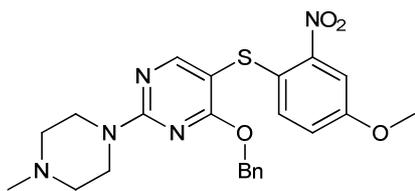


25

37

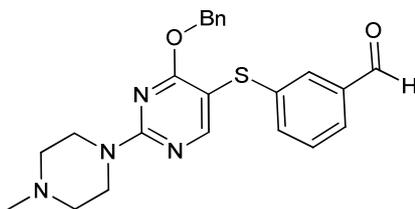
4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)fenol [37]. 37 se obtuvo con un rendimiento del 54% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (s, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 167.9, 162.3, 160.9, 155.8, 136.5, 132.3, 128.3, 127.8, 127.5, 125.9, 116.2, 103.6, 67.8, 54.7, 46.0, 43.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 409.1698; encontrado 409.1696.

30



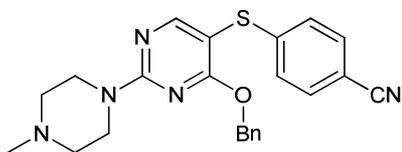
40

5 **4-(4-(Benziloxi)-5-((4-metoxi-2-nitrofenil)tio)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina [40].** 40 se obtuvo con un rendimiento del 59% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 468.1706; encontrado 468.1697.



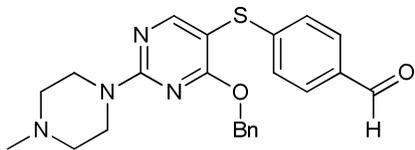
43

10 **3-((4-(Benziloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzaldehido [43].** 43 se obtuvo con un rendimiento del 59% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.86 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.04 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 191.8, 168.6, 164.5, 161.3, 139.4, 130.9, 136.2, 132.9, 129.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.4, 126.9, 99.7, 68.0, 54.2, 45.3, 42.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 421.1698; encontrado 421.1703.



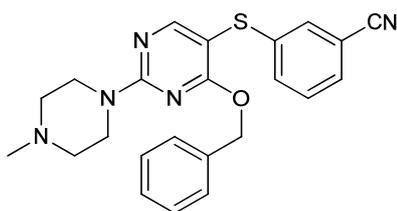
44

20 **4-((4-(Benziloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [44].** 44 se obtuvo con un rendimiento del 72% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.0, 165.0, 161.7, 145.5, 136.1, 132.1, 128.4, 128.0, 127.5, 126.2, 118.9, 108.3, 97.3, 67.9, 54.2, 45.4, 43.2; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OS}$, 418.1702; encontrado 418.1713.



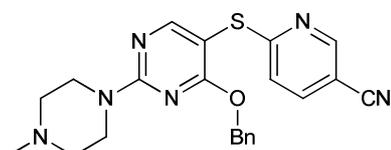
45

25 **4-((4-(Benziloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzaldehido [45].** 45 se obtuvo con un rendimiento del 52% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.90 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11-7.28 (m, 7H), 5.37 (s, 2H), 3.86-3.96 (m, 4H), 2.45-2.53 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 191.2, 168.7, 165.1, 161.7, 147.4, 136.3, 133.5, 130.0, 128.3, 127.9, 127.5, 125.8, 97.2, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 421.1698; encontrado 421.1690.



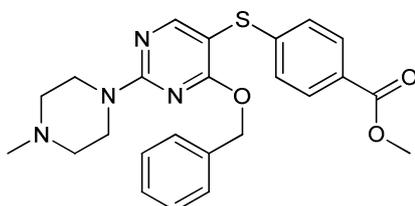
47

5 **3-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [47].** 47 se obtuvo con un rendimiento del 70% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.14-7.18 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.85-3.91 (m, 4H), 2.37-2.61 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 164.9, 161.6, 140.5, 136.2, 130.8, 129.5, 129.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.4, 118.5, 112.9, 97.4, 67.9, 54.8, 46.2, 43.9; MS (m/z): 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



48

10 **6-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)nicotinonitrilo [48].** 48 se obtuvo con un rendimiento del 65% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90-3.94 (m, 4H), 2.45-2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 166.9, 164.9, 161.8, 152.1, 138.4, 136.3, 128.4, 128.0, 127.6, 119.8, 116.9, 104.9, 95.7, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9; MS (m/z): 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

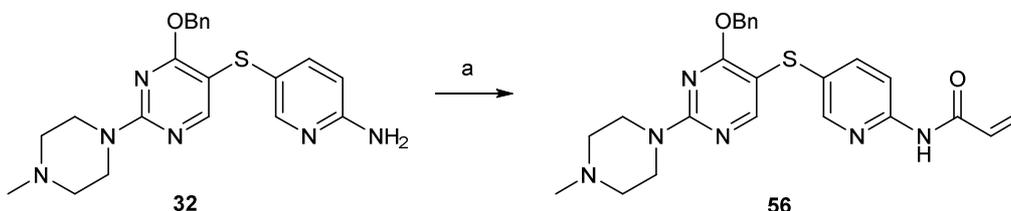


15

49

20 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzoato de metilo [49].** 49 se obtuvo con un rendimiento del 72% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.11 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 3.89 (m, 7H), 2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 166.8, 165.0, 161.7, 144.9, 136.4, 129.9, 128.3, 127.8, 127.4, 126.8, 125.6, 97.9, 67.8, 54.8, 52.0, 46.2, 43.9; MS (m/z): 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3



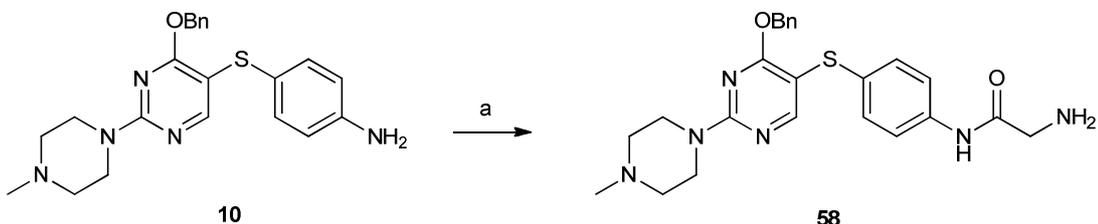
Esquema 5. Síntesis de 56.

25 Reactivos y condiciones: a. cloruro de acrililo, Et_3N , CH_2Cl_2 , ta, 2 h.

30 **N-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-il)acrilamida [56].** A una solución de 32 (20 mg, 0.049 mmol) y Et_3N (49 mg, 0.49 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 ml) se añadió cloruro de acrililo (44 mg, 0.49 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 : MeOH - NH_3 , 15:1) para dar como resultado 15.9 mg (70%) de 56. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.25-7.31

(m, 3H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.45 (dd, $J = 16.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.82-3.90 (m, 4H), 2.42-2.50 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 163.8, 163.4, 161.4, 149.5, 148.0, 139.2, 136.3, 130.9, 129.4, 128.6, 128.4, 128.0, 127.6, 114.1, 100.1, 68.0, 54.7, 46.1, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 463.1916; encontrado 463.1930.

5 Ejemplo 4

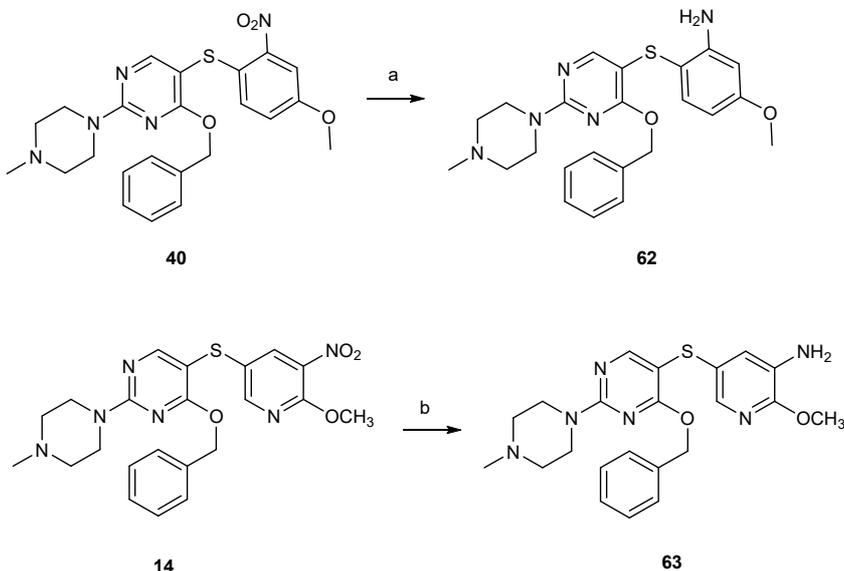


Esquema 6. Síntesis de 58.

Reactivos y condiciones: a. Boc-glicina, DCC, THF, ta, durante la noche, después CH_2Cl_2 :TFA (4:1), ta, 45 min.

10 **2-Amino-N-4-((4-(benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)fenilacetamida [58].** A una solución de **10** (19 mg, 0.047 mmol) en THF (1.5 ml) se añadió Boc-glicina (9.1 mg, 0.052 mmol) y DCC (10.7 mg, 0.052 mmol). Tras agitar durante la noche a ta, el THF se evaporó y se añadió 1 ml de CH_2Cl_2 :TFA (4:1). La solución se agitó durante 45 min., después se concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 15:1) para dar como resultado 13.5 mg (62%) de **58**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.81-3.89 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.42-2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 168.4, 163.9, 161.3, 136.6, 135.9, 132.2, 129.1, 128.3, 127.7, 127.4, 119.9, 101.0, 67.7, 54.8, 46.2, 45.1, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 465.2073; encontrado 465.2076.

Ejemplo 5



20 Esquema 7. Síntesis de 62-63.

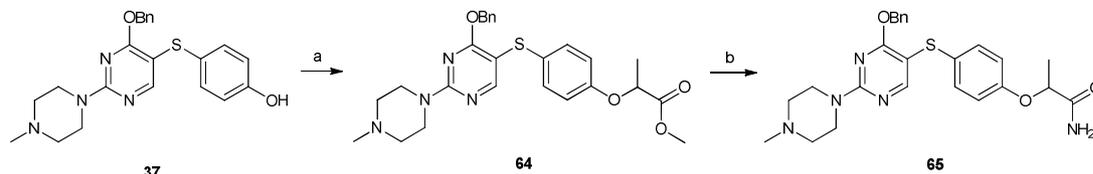
Reactivos y condiciones: a. Zn, AcOH, CH_2Cl_2 , ta, 2 h; b. hidrosulfito de sodio, dioxano, ta, 1 h.

25 **2-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-5-metoxianilina [62].** Una mezcla de **40** (50 mg, 0.123 mmol), AcOH (50 μl) y polvo de Zn en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1) para dar como resultado 44 mg (82%) de **62**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 167.2, 161.7, 160.5, 160.3, 149.8, 137.9, 136.4, 128.5, 128.1, 128.0, 108.2, 105.0, 104.8, 100.3, 68.1, 55.2, 53.7, 44.7, 42.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 438.1964; encontrado 438.1963.

5-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-metoxipiridin-3-amina [63]. A una solución de **14** (10

mg, 0.021 mmol) en 2 ml de dioxano secos se añadió 12 mg (0.064 mmol) de hidrosulfito de sodio. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. A continuación la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar 5.8 mg (62%) de **63**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 7H), 6.74 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.75-3.77 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₇N₆O₂S, 439.1916; encontrado 439.1909.

Ejemplo 6



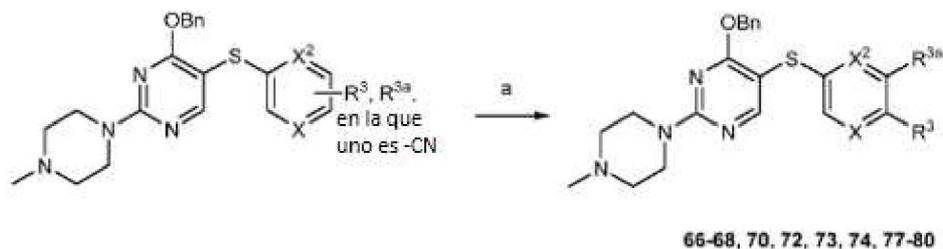
Esquema 8. Síntesis de **64** y **65**.

Reactivos y condiciones: a. 2-bromopropanoato de metilo, K₂CO₃, CH₃CN, 80 °C, 1 h; b. MeOH-NH₃ (7 N), ta, 12 h.

10 **2-(4-((4-(Benxiloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)fenoxi)propanoato de metilo [64]**. Una mezcla de **37** (50 mg, 0.123 mmol), 2-bromopropanoato de metilo (102 mg 0.613 mmol) and K₂CO₃ en acetonitrilo (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) para dar como resultado 42 mg (69%) de **64**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.70 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 172.5, 168.2, 163.5, 161.2, 156.4, 136.6, 130.8, 128.9, 128.3, 127.7, 127.5, 115.7, 101.9, 72.8, 67.7, 54.8, 52.4, 46.2, 43.8, 18.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₁N₄O₄S, 495.2066; encontrado 495.2062.

15 **2-(4-((4-(Benxiloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)fenoxi)propanamida [65]**. Una solución de **64** (30 mg, 0.061 mmol) en 3 ml de MeOH-NH₃ (7 N) se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 26 mg (89%) de **65**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (s a, 1H), 5.39 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.60 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 4H), 2.43-2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 174.6, 168.2, 163.6, 161.3, 155.6, 136.6, 130.7, 129.7, 128.3, 127.8, 127.4, 116.0, 103.5, 75.0, 67.7, 54.8, 46.2, 43.8, 18.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀N₅O₃S, 480.2069; encontrado 480.2075.

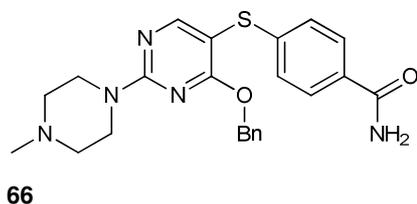
Ejemplo 7



Esquema 9. Síntesis de **66-68**, **70**, **72**, **73**, **74**, **77-80**.

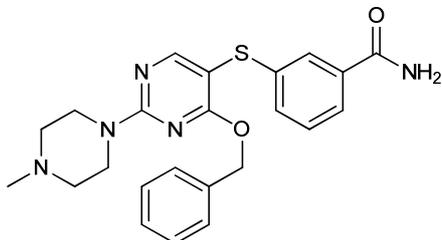
Reactivos y condiciones: a. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

30 **Procedimiento general para la síntesis de 66-80**. Una mezcla de nitrilo (1 equiv.) y KOH (25 eq.) en *t*-BuOH se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa para dar como resultado el producto deseado.



66

4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [66]. 66 se obtuvo con un rendimiento del 83% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.11-7.15 (m, 4H), 5.94 (s a, 1H), 5.56 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 4H), 2.44-2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 436.1807; encontrado 436.1801.

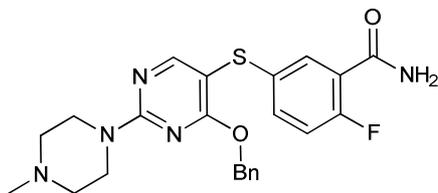


5

67

3-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [67]. 67 se obtuvo con un rendimiento del 78% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.01 (s a, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.77-3.79 (m, 4H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 169.0, 168.5, 164.5, 161.5, 138.8, 136.4, 134.1, 130.7, 129.0, 128.4, 127.9, 127.4, 126.1, 124.7, 99.1, 67.8, 54.7, 46.1, 43.8; MS (m/z): 436.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

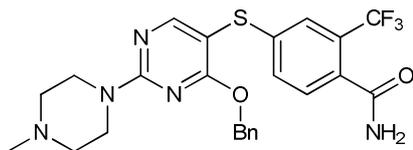
10



68

5-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-fluorobenzamida [68]. 68 se obtuvo con un rendimiento del 76% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 11.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.51 (s a, 1H), 5.92 (s a, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.78 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.4, 164.3, 164.2, 161.5, 159.3 (d, $J = 246$ Hz), 136.4, 134.5 (d, $J = 2.5$ Hz), 133.0 (d, $J = 9.1$ Hz), 131.2, 128.3, 127.8, 127.5, 120.5 (d, $J = 12.5$ Hz), 116.5 (d, $J = 26.3$ Hz), 99.5, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9. MS (m/z): 454.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

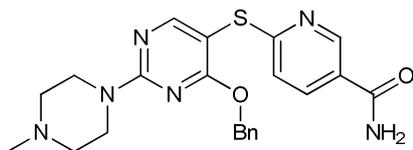


20

70

4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [70]. 70 se obtuvo con un rendimiento del 70% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.02 (s a, 1H), 5.71 (s a, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); MS (m/z): 503.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

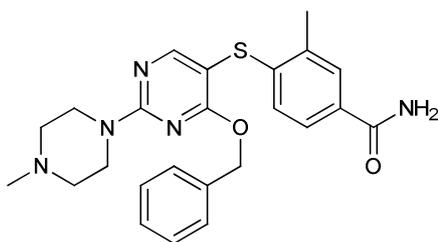
25



72

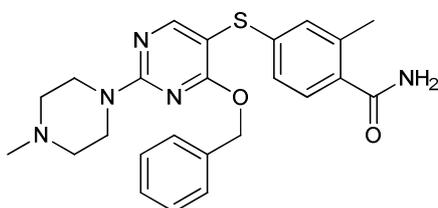
6-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)nicotinamida [72]. 72 se obtuvo con un rendimiento del 84% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.65 (s a, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z): 437.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30



73

5 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-3-metilbenzamida [73].** 73 se obtuvo con un rendimiento del 88% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.94 (s a, 1H), 5.61 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80-4.00 (m, 4H), 2.45-2.51 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.2.



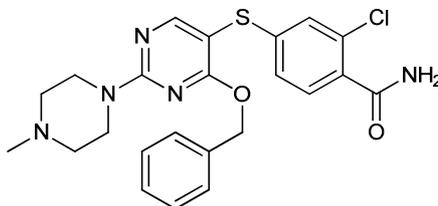
74

10 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-metilbenzamida [74].** 74 se obtuvo con un rendimiento del 81% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.65 (s a, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.0.



77

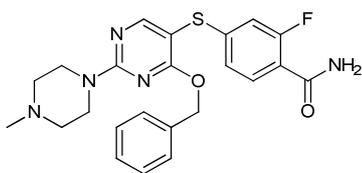
15 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-bromobenzamida [77].** 77 se obtuvo con un rendimiento del 49% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}-d_4$): δ 8.17 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.55-4.15 (m, 4H), 2.20-2.75 (m, 7H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$, 514.0912; encontrado 514.0902.



78

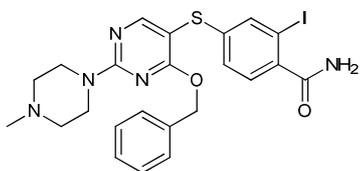
20 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-clorobenzamida [78].** 78 se obtuvo con un rendimiento del 56% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}-d_4$): δ 8.16 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.77-3.88 (m, 4H), 2.40-2.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}-d_4$): δ 169.2, 169.1, 165.2, 162.0, 143.7, 136.8, 131.8, 131.4, 130.5, 128.8, 128.3, 127.8, 127.5, 125.0, 98.1, 68.5, 54.8, 45.7, 43.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$, 470.1417; encontrado 470.1422.

25



79

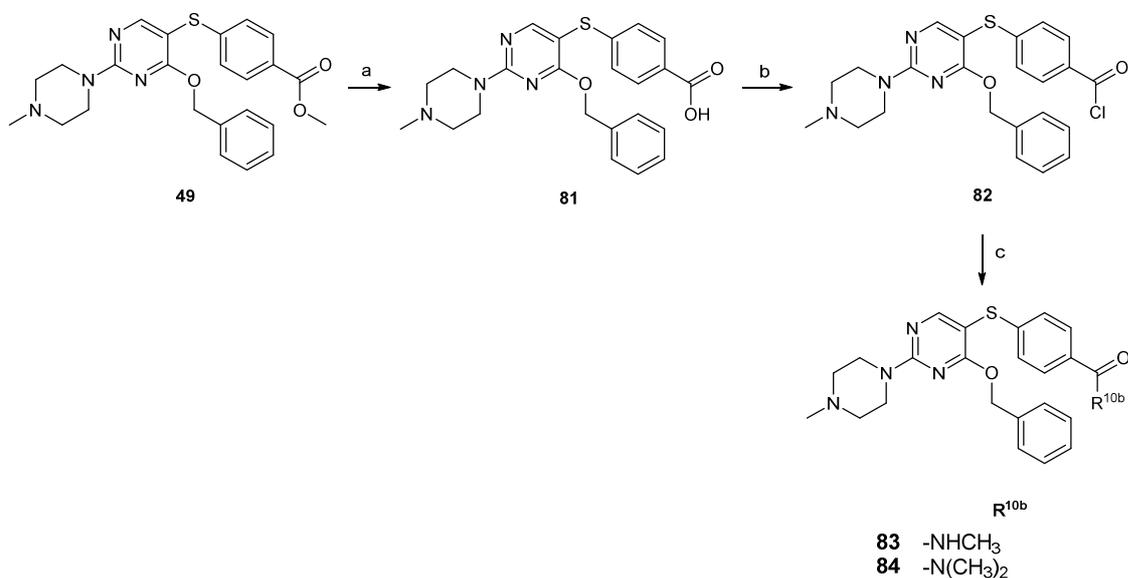
5 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-fluorobenzamida [79].** 79 se obtuvo con un rendimiento del 53% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.26-7.27 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.57 (s a, 1H), 5.89 (s a, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 165.3, 164.6, 161.9, 146.9, 136.4, 132.6, 128.6, 128.2, 127.7, 122.2, 116.6, 113.2, 112.9, 97.3, 68.1, 54.9, 46.3, 44.0; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ 454.1713; encontrado 454.1713.



10

80

4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-iodobenzamida [80]. 80 se obtuvo con un rendimiento del 52% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (s a, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{IN}_5\text{O}_2\text{S}$ 562.0774; encontrado 562.0787.

15 Ejemplo 8**Esquema 10.** Síntesis de **83-84**.

Reactivos y condiciones: a. LiOH, THF, H_2O , ta, 1.5 h; b. cloruro de oxalilo, CH_2Cl_2 , ta, 5 h; c. amina, CH_2Cl_2 , ta, 2 h.

20 **Ácido 4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzoico [81].** Una mezcla de **49** (100 mg, 0.222 mmol) y LiOH (27 mg, 1.11 mmol) en 3 ml de THF: H_2O (2:1) se agitó a ta durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1) para dar como resultado 93 mg (96%) de **81**. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$): δ 8.18 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10-7.15 (m, 3H), 6.95-7.02 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.81 (m, 4H), 2.18 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 437.1647; encontrado 437.1654.

25 **Cloruro de 4-((4-(benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzoilo [82].** A una mezcla de **81** (90 mg, 0.206 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió cloruro de oxalilo (35 μl , 0.412 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó para dar como resultado un rendimiento

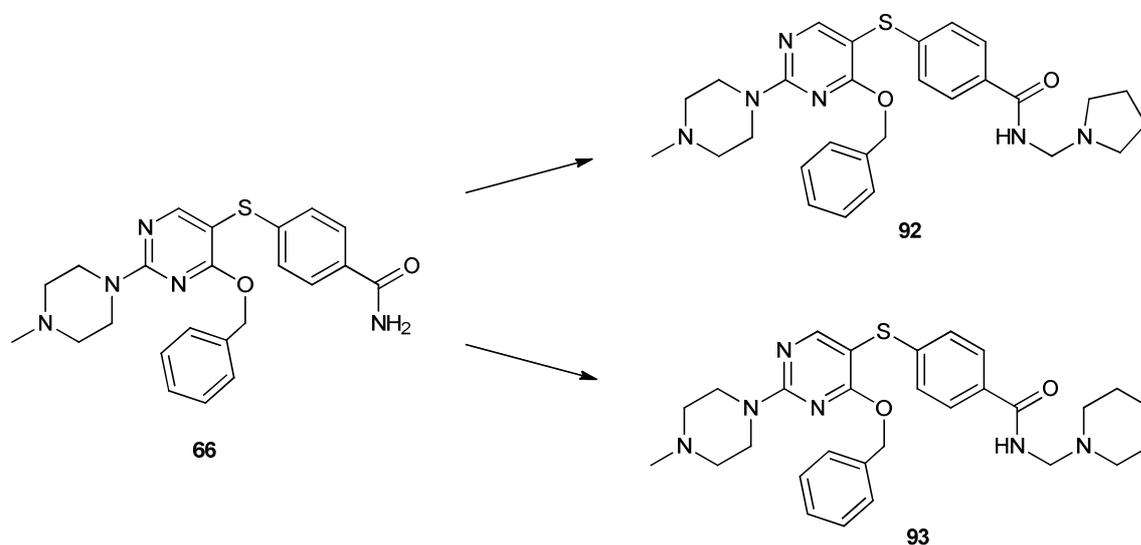
cuantitativo de **82**, que se usó sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de 83-84. A una solución de **82** (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió amina (3 equiv.) y se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CCF preparativa.

5 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-N-metilbenzamida [83].** **83** se obtuvo con un rendimiento del 93% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 4H), 6.14 (s a, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.45 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 167.6, 164.8, 161.5, 142.5, 136.3, 131.4, 128.4, 127.8, 127.4, 127.2, 126.3, 98.8, 67.9, 54.4, 45.6, 43.3, 26.8; MS (*m/z*): 450.2 [M+H]⁺.

10 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-N,N-dimetilbenzamida [84].** **84** se obtuvo con un rendimiento del 88% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 7H), 7.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 168.6, 164.8, 161.5, 140.2, 136.4, 133.1, 129.8, 128.3, 127.7, 127.4, 126.3, 98.6, 67.8, 61.3, 54.8, 46.2, 43.8; MS (*m/z*): 464.0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 9



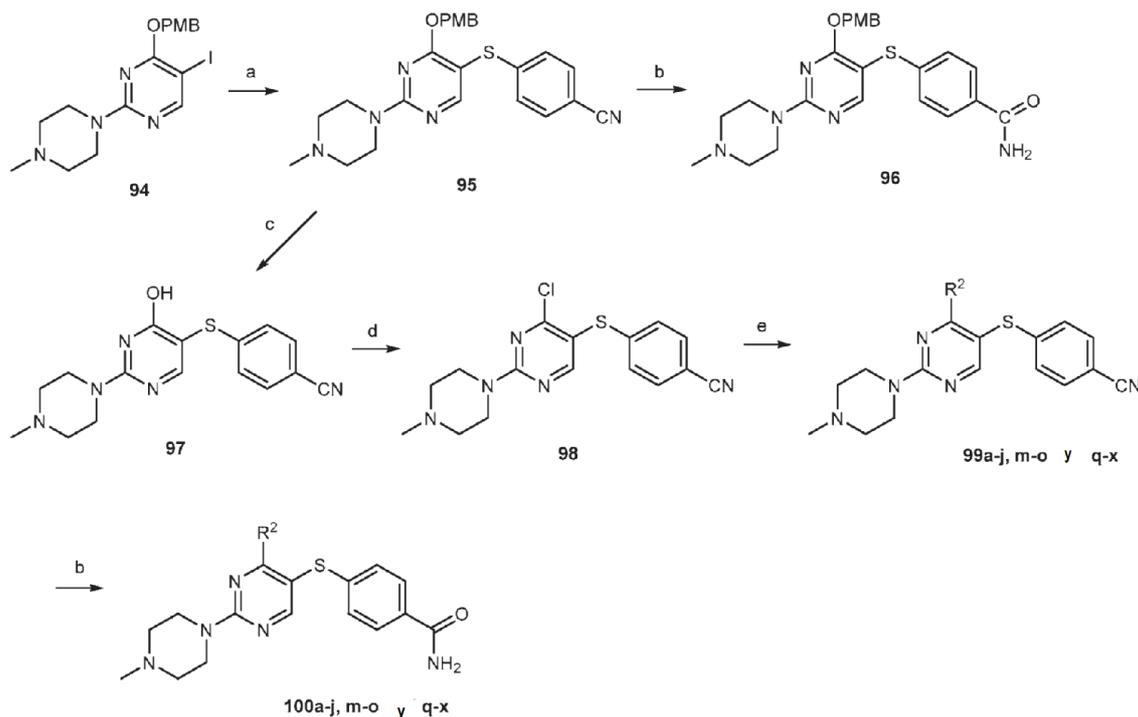
Esquema 11. Síntesis de 92 y 93.

Reactivos y condiciones: a. *t*-BuOH, pirrolidina, formalina, ta durante 1 h después a temperatura de reflujo durante 2 h; b. *t*-BuOH, piperidina, formalina, ta durante 1 h después a temperatura de reflujo durante 2 h.

20 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-N-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida [92].** A una solución de **66** (20 mg, 0.046 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se añadió pirrolidina (8.3 μl, 0.10 mmol) y formalina (10 μl, 0.134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después a temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃, 20:1) para dar como resultado 8.6 mg (36%) de **92**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.24 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 4H), 6.55 (s a, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86-3.87 (m, 4H), 2.69-2.71 (m, 4H), 2.45-2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.79-1.80 (m, 4H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 167.0, 164.9, 161.6, 143.1, 136.4, 131.0, 128.5, 127.4, 127.2, 126.3, 126.0, 98.1, 67.8, 58.8, 54.8, 51.0, 46.2, 43.9, 23.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₅N₆O₂S 519.2542; encontrado 519.2549.

30 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-N-(piperidin-1-ilmetil)benzamida [93].** A una solución de **66** (20 mg, 0.046 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se añadió piperidina (10 μl, 0.10 mmol) y formalina (10 μl, 0.134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después a temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃, 20:1) para dar como resultado 9.1 mg (37%) de **93**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.11-7.13 (m, 4H), 6.52 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.86-3.88 (m, 4H), 2.56-2.58 (m, 4H), 2.45-2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.57-1.62 (m, 4H), 1.44-1.45 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 167.2, 164.9, 161.6, 143.1, 136.4, 130.9, 128.4, 127.4, 127.2, 126.3, 126.0, 98.1, 67.6, 62.5, 54.8, 51.5, 46.2, 43.9, 25.8, 24.1; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₇N₆O₂S 533.2699; encontrado 533.2686.

Ejemplo 10



Esquema 12. Síntesis de **99a-j, m-o, y q-x** y **100a-j, m-o, and q-x**.

Reactivos y condiciones: a. 4-mercaptobenzonitrilo, tiofeno-2-carboxilato de cobre(I), K₂CO₃, DMF, 120 °C, 20 h; b. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h; c. TFA, CH₂Cl₂, ta, 12 h; d. POCl₃, 75 °C, 1 h; e. ROH, NaH, CH₃CN, ta, 3 h.

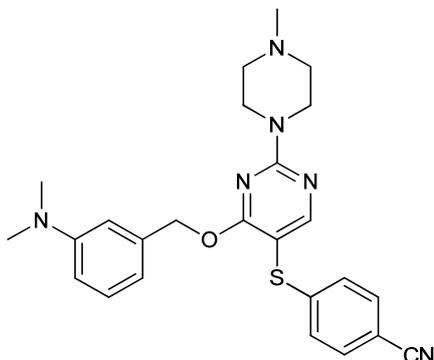
5 **4-(4-(4-Metoxibenciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-iltio)benzonitrilo [95]**. Una mezcla de **94** (1.0 g, 2.27 mmol) y K₂CO₃ (0.628 g, 4.54 mmol) en DMF (32 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (0.173 g, 0.908 mmol) y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón. Se añadió 4-mercaptobenzonitrilo (0.496 g, 2.72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 200:1 a 40:1) para dar como resultado 0.867 g (85%) de **95**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.03-7.11 (m, 4H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.6, 165.0, 161.8, 159.5, 145.7, 132.1, 129.4, 128.2, 126.1, 119.0, 113.7, 108.1, 96.9, 67.7, 55.3, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆N₅O₂S, 448.1807; encontrado 448.1823.

15 **4-((4-(4-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [96]**. Una mezcla de **95** (11.2 mg, 0.025 mmol) y KOH (20 mg, 0.357 mmol) en *t*-BuOH (500 μl) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 9.8 mg (84%) de **96**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.97-7.06 (m, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.41-2.49 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 169.5, 168.8, 164.9, 161.7, 159.5, 143.7, 130.0, 129.5, 128.5, 127.9, 126.2, 113.9, 98.5, 67.8, 55.4, 54.9, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈N₅O₃S, 466.1913; encontrado 466.1924.

25 **4-(4-(4-Hidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [97]**. A una solución de **95** (0.800 g, 1.79 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió TFA (4 ml) gota a gota durante 5 minutos y se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1 to 7:1) para dar como resultado 0.546 g (93%) de **97**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 8.10 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.68-3.79 (m, 4H), 2.42-2.51 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 155.5, 145.8, 132.3, 131.2, 129.0, 126.0, 119.0, 108.1, 101.7, 54.3, 45.8, 44.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₈N₅OS, 328.1232; encontrado 328.1234.

30 **4-((4-Cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [98]**. **97** (0.419 g, 1.28 mmol) y POCl₃ (2 ml) se calentaron a 75 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del POCl₃, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ sólido hasta pH ~ 9. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 50:1 to 40:1) para dar como resultado 0.426 g (86%) de **98**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.85-3.94 (m, 4H), 2.43-2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (*m/z*): [M+H]⁺ 346.0/348.0.

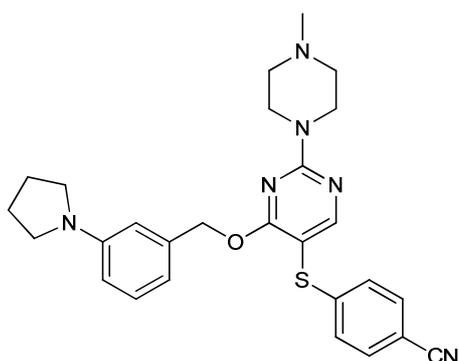
Procedimiento general para la síntesis de 99a-j, m-o y q-x. A alcohol (4.25 equiv.) disuelto en CH₃CN se añadió NaH (4 equiv.) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **98** (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado el producto deseado.



5

99a

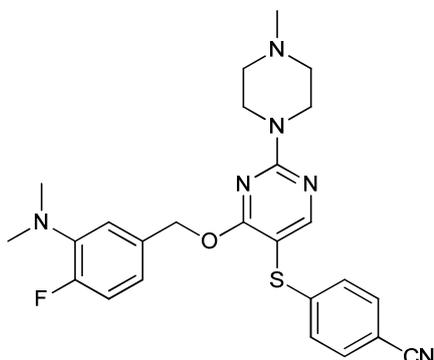
4-((4-((3-(Dimetilamino)benzil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99a]. **99a** se obtuvo contaminado con alcohol sin reaccionar siguiendo el procedimiento general anterior. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 461.2.



10

99b

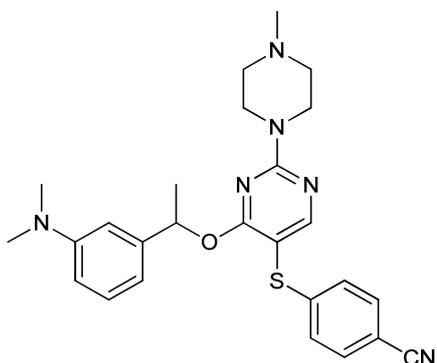
4-((2-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-((3-(pirrolidin-1-il)benzil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99b]. **99b** se obtuvo con un rendimiento del 89% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.41-6.46 (m, 2H), 6.35 (s a, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.81-3.95 (m, 4H), 3.06-3.13 (m, 4H), 2.43-2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 4H); MS (*m/z*): [M+H]⁺ 487.2.



15

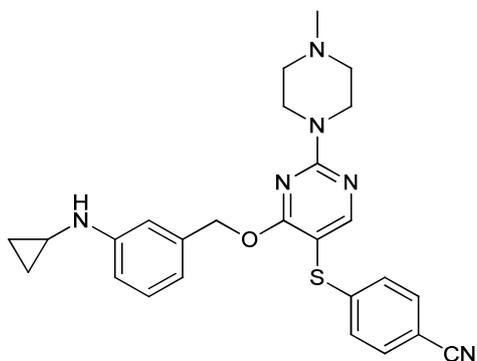
99c

4-((4-((3-(Dimetilamino)-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99c]. **99c** se obtuvo contaminado con alcohol sin reaccionar siguiendo el procedimiento general anterior. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 479.2.



99d

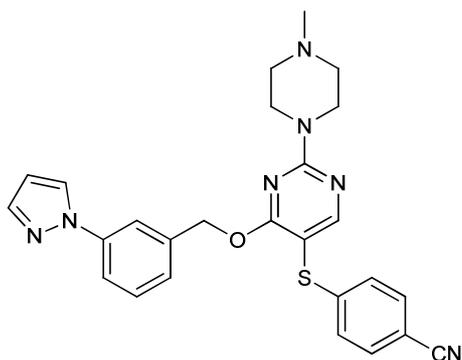
4-((4-(1-(3-(Dimetilamino)fenil)etoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99d]. 99d se obtuvo contaminado con alcohol sin reaccionar siguiendo el procedimiento general anterior. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 475.1.



5

99e

4-((4-((3-(Ciclopropilamino)encil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99e]. 99e se obtuvo contaminado con alcohol sin reaccionar siguiendo el procedimiento general anterior. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 473.3.

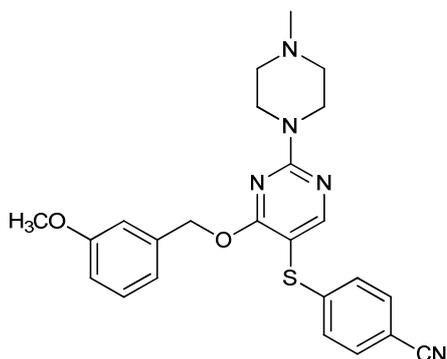


10

99f

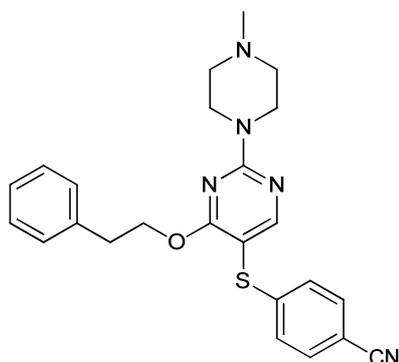
4-((4-((3-(1H-Pirazol-1-il)encil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99f]. 99f se obtuvo con un rendimiento del 98% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 6.49 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.84-3.92 (m, 4H), 2.42-2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); MS (*m/z*): [M+H]⁺ 484.3.

15



99g

4-((4-(3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99g]. 99g se obtuvo contaminado con alcohol sin reaccionar siguiendo el procedimiento general anterior. MS (m/z): $[M+H]^+$ 448.3.

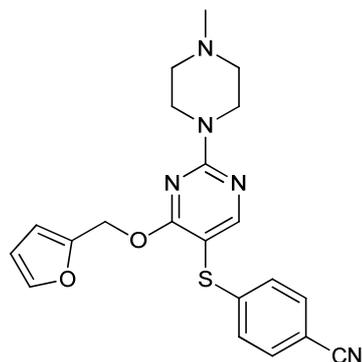


5

99h

4-((2-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-fenetoxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99h]. 99h se obtuvo con un rendimiento del 89% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.06-7.12 (m, 3H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.76-3.84 (m, 4H), 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.37-2.44 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); MS (m/z): $[M+H]^+$ 432.2.

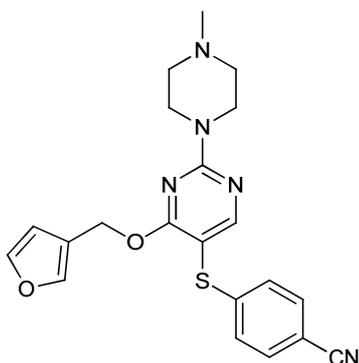
10



99i

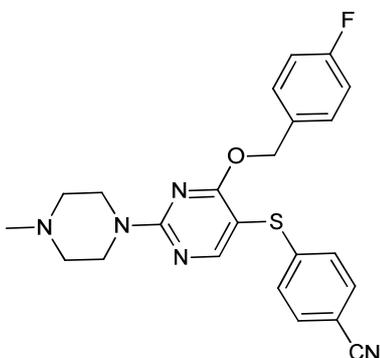
4-((4-(Furan-2-ilmetoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99i]. 99i se obtuvo con un rendimiento del 96% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.21-6.27 (m, 1H), 6.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.79-3.90 (m, 4H), 2.37-2.46 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z): $[M+H]^+$ 408.2.

15



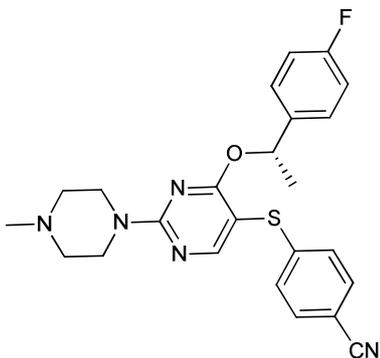
99j

5 **4-((4-(Furan-3-ilmetoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99j]**. 99j se obtuvo con un rendimiento del 76% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.78-3.88 (m, 4H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.2.



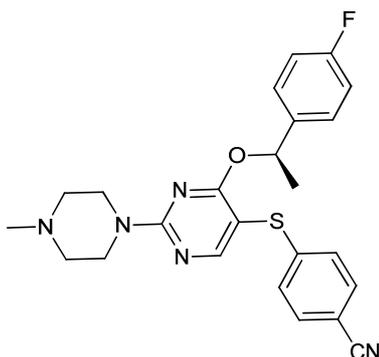
99m

10 **4-((4-(4-Fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99m]**. 99m se obtuvo con un rendimiento del 70% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.04-7.07 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86-6.88 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.81-3.85 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 165.2, 161.7, 145.6, 132.1, 129.4, 129.3, 126.0, 118.9, 115.4, 115.2, 108.3, 96.8, 67.2, 54.7, 46.1, 43.8; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.0.



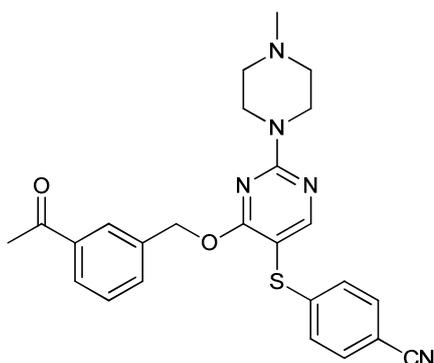
15 **99n**

20 **(S)-4-((4-(1-(4-Fluorofenil)etoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99n]**. 99n se obtuvo con un rendimiento del 55% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 6.83-6.87 (m, 2H), 6.01-6.02 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 4H), 2.36-2.40 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.0, 164.9, 161.7, 145.8, 137.9, 132.1, 127.4, 126.2, 118.9, 115.3, 115.1, 108.2, 97.0, 73.6, 54.7, 46.2, 43.9, 22.7; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.1.



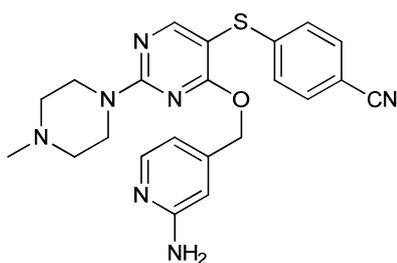
99o

- 5 **(R)-4-((4-(1-(4-Fluorofenil)etoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99o].** 99o se obtuvo con un rendimiento del 52% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.02-7.05 (m, 4H), 6.83-6.87 (m, 2H), 5.99-6.02 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 4H), 2.36-2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.0, 164.9, 161.7, 143.8, 137.9, 132.1, 127.5, 126.2, 118.9, 115.3, 115.1, 108.2, 97.0, 73.7, 54.7, 46.2, 43.9, 22.7; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.1.



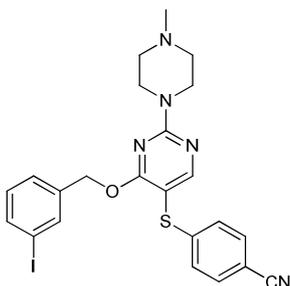
99q

- 10 **4-((4-((3-Acetilbencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99q].** 99q se obtuvo contaminado con alcohol sin reaccionar siguiendo el procedimiento general anterior. MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.2.



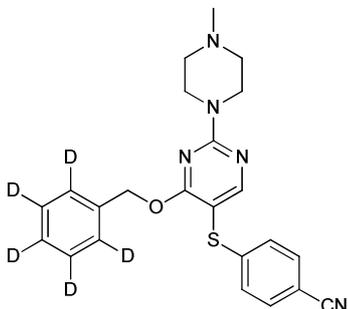
99r

- 15 **4-((4-((2-Aminopiridin-4-il)metoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99r].** 99r se obtuvo contaminado con alcohol sin reaccionar siguiendo el procedimiento general anterior. MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.2.



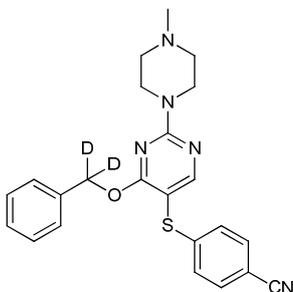
99s

4-((4-((3-Iodobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzocnitrilo [99s]. 99s se obtuvo con un rendimiento del 92% siguiendo el procedimiento general anterior. MS (m/z): $[M+H]^+$ 444.2.



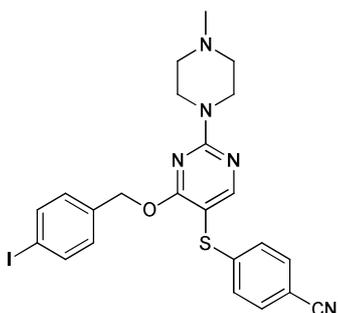
5 **99t**

4-((4-(Benciloxi- d_5)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzocnitrilo [99t]. 99t se obtuvo con un rendimiento del 82% siguiendo el procedimiento general anterior. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 423.4.



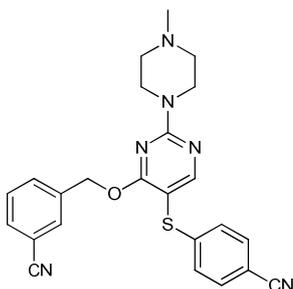
99u

10 4-((4-(Benciloxi- d_2)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzocnitrilo [99u]. 99u se obtuvo con un rendimiento del 78% siguiendo el procedimiento general anterior. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 420.4.



99v

15 4-((4-((4-Iodobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzocnitrilo [99v]. 99v se obtuvo con un rendimiento del 72% siguiendo el procedimiento general anterior. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 544.2.



99w

3-(((5-((4-Cyanofenil)tio)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)metil)benzonitrilo [99w]. 99w se obtuvo con un rendimiento del 63% siguiendo el procedimiento general anterior. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 443.2.

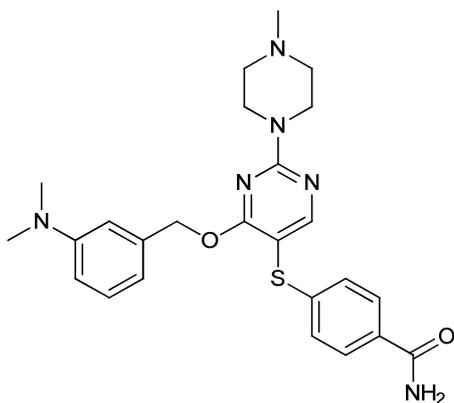


5 **99x**

4-(((4-((3-Aminobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [99x]. 99x se obtuvo con un rendimiento del 96% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 7.9, 2.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.82-3.85 (m, 4H), 3.51 (s a, 2H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 433.1.

10

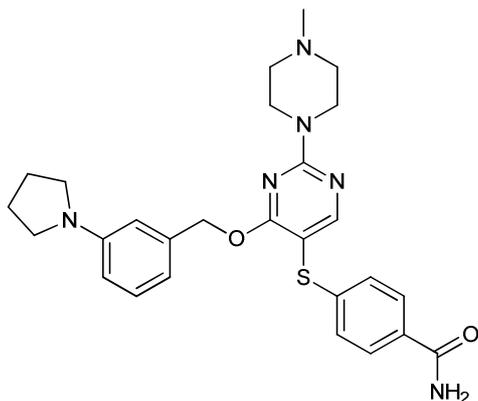
Procedimiento general para la síntesis de 100a-j, m-o y q-x. Una mezcla de nitrilo (1 equiv.) y KOH (25 equiv.) en *t*-BuOH se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa para dar como resultado amida.



15 **100a**

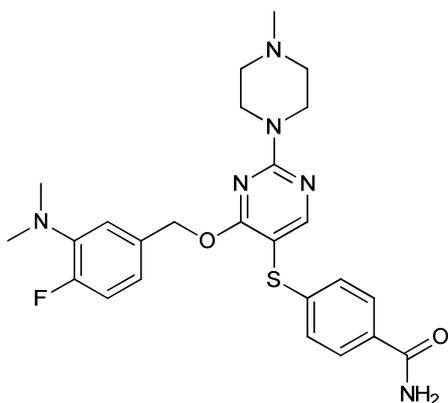
4-(((4-((3-(Dimetilamino)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100a]. 100a se obtuvo con un rendimiento del 94% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.00-7.12 (m, 3H), 6.46-6.62 (m, 3H), 5.97 (s a, 1H), 5.64 (s a, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.82-3.91 (m, 4H), 2.79 (m, 6H), 2.41-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 168.7, 165.0, 161.7, 150.6, 143.8, 137.1, 129.7, 129.0, 127.7, 125.7, 115.8, 112.1, 111.7, 97.7, 68.3, 54.8, 46.2, 43.9, 40.5; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 479.2229; encontrado 479.2234.

20



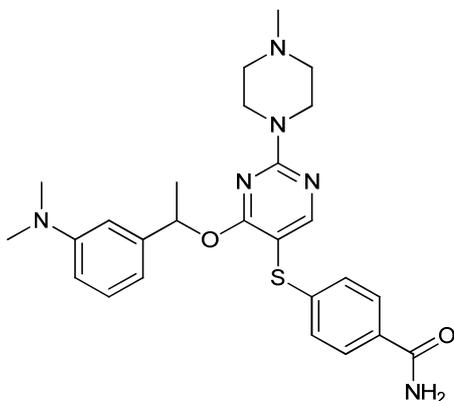
100b

5 **4-((2-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-((3-(pirrolidin-1-il)bencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100b].** 100b se obtuvo con un rendimiento del 92% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04-7.10 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.39 (s a, 1H), 5.93 (s a, 1H), 5.60 (s a, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 4H), 3.03-3.12 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 4H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 168.6, 165.0, 161.8, 148.0, 143.9, 137.2, 129.6, 129.0, 128.0, 125.7, 114.5, 111.2, 110.6, 97.7, 68.4, 54.8, 47.5, 46.2, 43.9, 25.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₃N₆O₂S, 505.2386; encontrado 505.2362.



100c

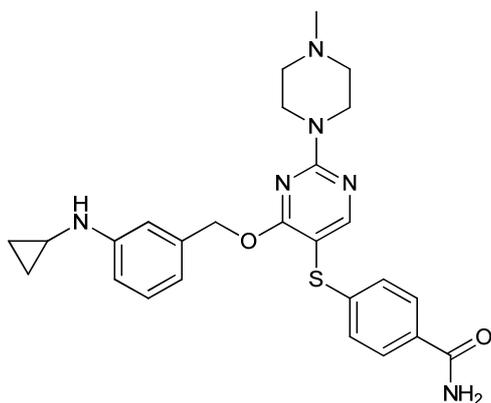
10 **4-((4-((3-(Dimetilamino)-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100c].** 100c se obtuvo con un rendimiento del 77% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.10 (s a, 1H), 5.77 (s a, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.82-3.92 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.42-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.7, 165.1, 161.7, 154.6 (d, *J* = 245 Hz), 143.6, 140.5 (d, *J* = 9.0 Hz), 132.4 (d, *J* = 3.6 Hz), 129.9, 127.7, 125.6, 120.3 (d, *J* = 8.4 Hz), 117.8 (d, *J* = 3.7 Hz), 115.9 (d, *J* = 21.5 Hz), 97.7, 67.5, 54.8, 46.2, 43.9, 42.6 (d, *J* = 3.8 Hz); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀FN₆O₂S, 497.2135; encontrado 497.2152.



100d

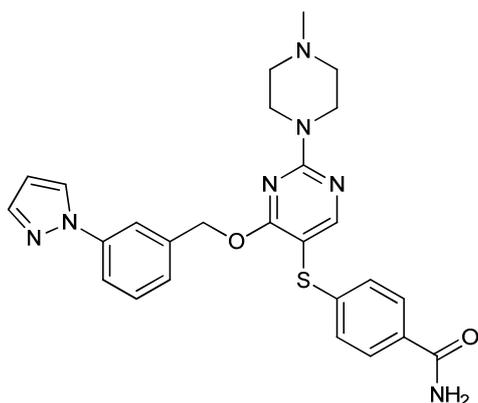
20 **4-((4-(1-(3-(Dimetilamino)fenil)etoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100d].** 100d se obtuvo con un rendimiento del 85% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 3H), 6.54-6.58 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.05 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.04 (s a, 1H), 5.72 (s a, 1H), 3.75-3.87 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.4, 164.8, 161.7, 150.5, 144.0, 143.2, 130.0, 129.0, 128.0, 126.0, 114.2, 111.8, 110.0, 98.1, 74.8, 54.8, 46.2, 43.8, 40.5, 22.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₆O₂S, 493.2386; encontrado 493.2394.

25



100e

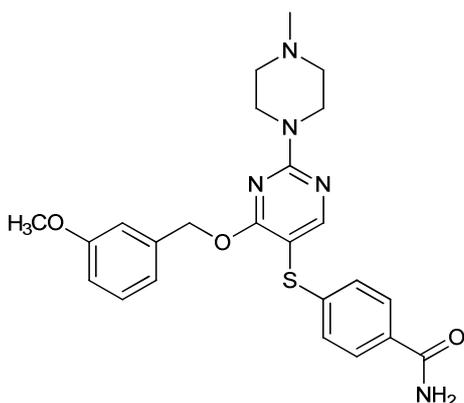
5 **4-((4-((3-(Ciclopropilamino)encil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100e].** 100e se obtuvo con un rendimiento del 75% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.00 (s a, 1H), 5.60 (s a, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.06 (s a, 1H), 3.80-3.93 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.30 (m, 1H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.41-0.45 (m, 2H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.75, 168.72, 164.9, 161.7, 148.8, 143.8, 137.3, 129.8, 129.0, 127.7, 126.0, 116.8, 112.5, 112.2, 97.9, 68.0, 54.8, 46.2, 43.8, 25.2, 7.4; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 491.2229; encontrado 491.2243.



10

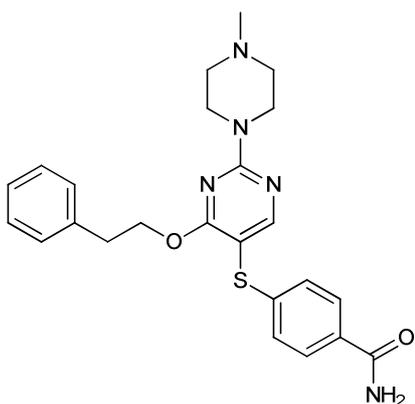
100f

15 **4-((4-((3-(1H-Pirazol-1-il)encil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100f].** 100f se obtuvo con un rendimiento del 70% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 4H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.45 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.07 (s a, 1H), 5.65 (s a, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 168.5, 165.0, 161.6, 143.4, 141.2, 140.2, 138.0, 130.0, 129.5, 127.8, 126.9, 125.9, 125.4, 118.7, 118.3, 107.8, 97.9, 67.3, 54.7, 46.1, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, 502.2025; encontrado 502.2022.



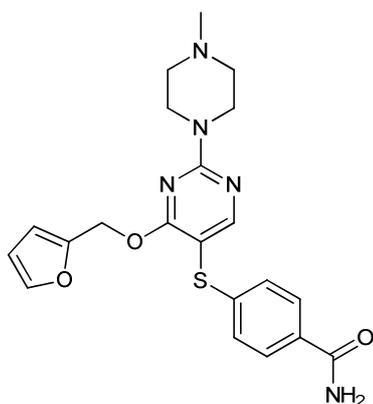
100g

5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100g].** 100g se obtuvo con un rendimiento del 60% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.06 (s a, 1H), 5.65 (s a, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.8, 168.6, 165.0, 161.7, 160.0, 143.6, 137.9, 129.9, 129.4, 127.8, 125.9, 119.8, 113.3, 113.2, 97.9, 67.7, 55.2, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 466.1913; encontrado 466.1904.



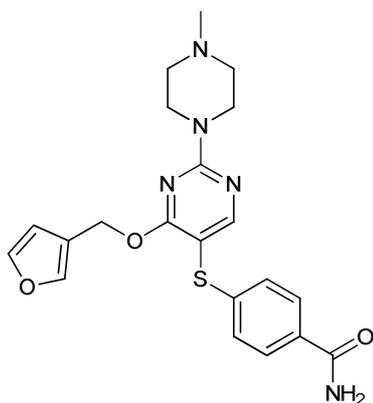
10 **100h**

15 **4-((2-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-fenetoxipirimidin-5-il)tio)benzamida [100h].** 100h se obtuvo con un rendimiento del 99% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.02-7.10 (m, 4H), 5.95 (s a, 1H), 5.72 (s a, 1H), 4.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.80-3.89 (m, 4H), 2.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 169.2, 168.9, 165.2, 162.0, 144.0, 138.1, 130.0, 129.2, 128.6, 127.9, 126.6, 125.8, 97.7, 67.4, 55.0, 46.4, 44.0, 35.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 450.1964; encontrado 450.1951.



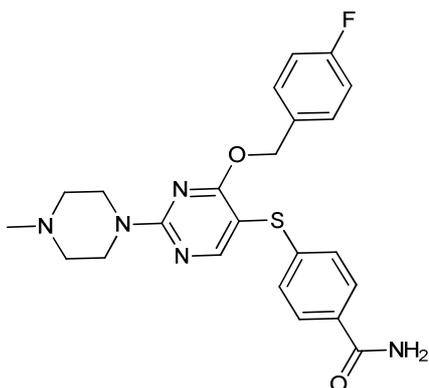
100i

20 **4-((4-(Furan-2-ilmetoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100i].** 100i se obtuvo con un rendimiento del 76% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.26-6.29 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.94 (s a, 1H), 5.62 (s a, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 2.43-2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 168.7, 165.3, 161.7, 150.0, 143.7, 143.1, 130.0, 127.9, 126.2, 110.6, 110.4, 98.2, 60.1, 55.0, 46.4, 44.1; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 426.1600; encontrado 426.1598.



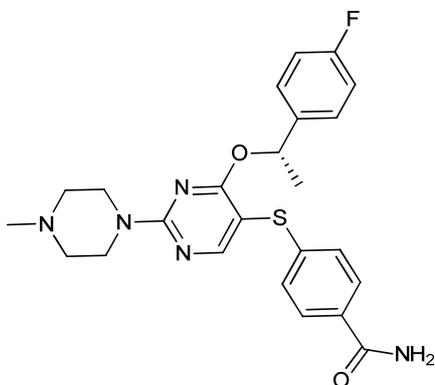
100j

5 **4-((4-(Furan-3-ylmetoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100j].** 100j se obtuvo con un rendimiento del 82% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$): δ 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.12 (s a, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.78-3.87 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 169.8, 168.7, 164.9, 161.6, 143.5, 143.3, 141.1, 129.9, 127.9, 126.0, 120.7, 110.3, 98.4, 60.0, 54.8, 46.0, 43.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 426.1600; encontrado 426.1596.



10 100m

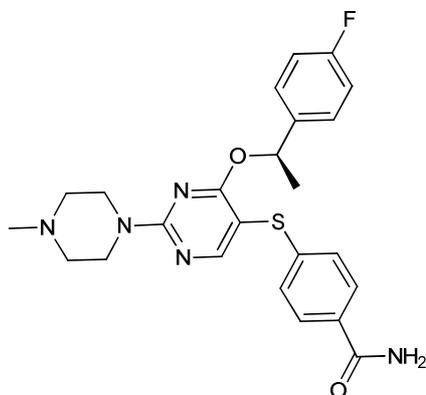
15 **4-((4-((4-Fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100m].** 100m se obtuvo con un rendimiento del 85% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.01-7.05 (m, 4H), 6.80-6.88 (m, 2H), 5.92 (s a, 1H), 5.70 (s a, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.80-3.85 (m, 4H), 2.40-2.43 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 168.5, 164.9, 161.6, 143.6, 132.1, 129.9, 129.3, 127.7, 126.0, 115.3, 115.2, 98.0, 67.1, 54.8, 46.2, 43.9; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.1.



100n

(S)-4-((1-(4-Fluorofenil)etoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100n]. 100n se obtuvo con un rendimiento del 83% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H), 7.57

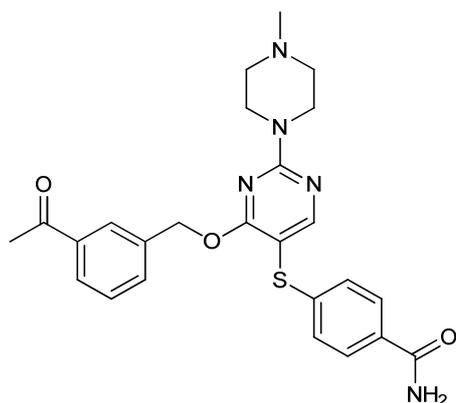
(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 4H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 168.0, 164.7, 161.6, 143.8, 138.0, 129.9, 127.7, 127.5, 126.2, 115.2, 115.1, 98.2, 73.6, 54.7, 46.2, 43.8, 22.8; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.2.



5 **100o**

(R)-4-((4-(1-(4-Fluorofenil)etoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100o]. 100o se obtuvo con un rendimiento del 78% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 4H), 2.37-2.40 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 168.0, 164.7, 161.5, 143.8, 138.0, 129.9, 127.7, 127.4, 126.2, 115.2, 115.0, 98.3, 73.6, 54.7, 46.2, 43.8, 22.8; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.2.

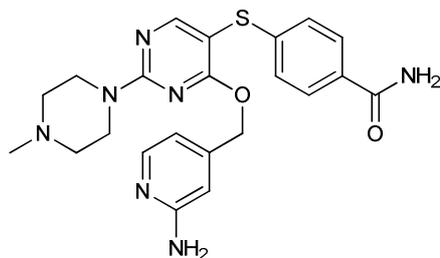
10



100q

4-((4-(3-Acetilbencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100q]. 100q se obtuvo con un rendimiento del 55% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (s, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 6.43 (s a, 1H), 5.54 (s a, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 478.1913; encontrado 478.1911.

15

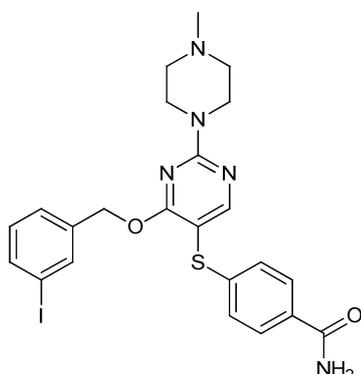


100r

4-((4-(2-Aminopiridin-4-il)metoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100r]. 100r se obtuvo con un rendimiento del 48% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$): δ 8.29 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 5.2$, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$): δ 169.3, 168.2, 164.9, 161.7,

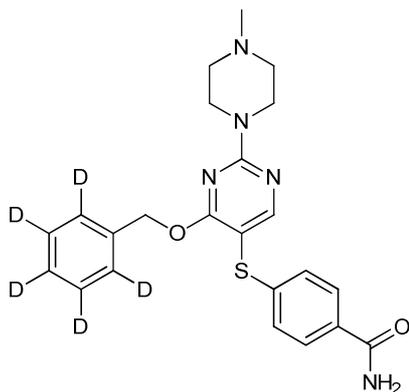
20

158.7, 147.8, 147.6, 143.6, 130.4, 127.9, 126.5, 112.1, 98.2, 66.2, 54.9, 46.3, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{26}N_7O_2S$, 452.1869; encontrado 452.1860.



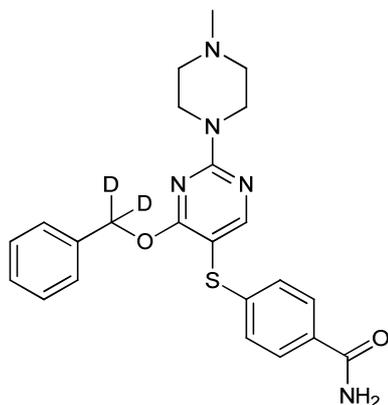
100s

- 5 **4-((4-(3-Iodobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100s].** 100s se obtuvo con un rendimiento del 35% siguiendo el procedimiento general anterior. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.02 (s a, 1H), 5.67 (s a, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.86-3.88 (m, 4H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7, 168.3, 165.0, 161.6, 143.4, 138.7, 136.9, 136.3, 130.1, 130.0, 127.9, 126.6, 125.9, 97.8, 94.2, 66.8, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{25}IN_5O_2S$ 562.0774; encontrado 562.0758.



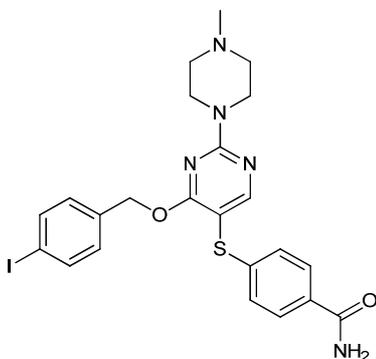
100t

- 15 **4-((4-(Benciloxi- d_5)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100t].** 100t se obtuvo con un rendimiento del 67% siguiendo el procedimiento general anterior. 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.02 (s a, 1H), 5.73 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.87-3.89 (m, 4H), 2.46-2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$) δ 168.7, 168.6, 164.9, 161.6, 143.7, 136.2, 129.8, 127.8, 127.7, 127.3, 127.0, 126.0, 97.9, 67.7, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{21}D_5N_5O_2S$ 441.2121; encontrado 441.2122.



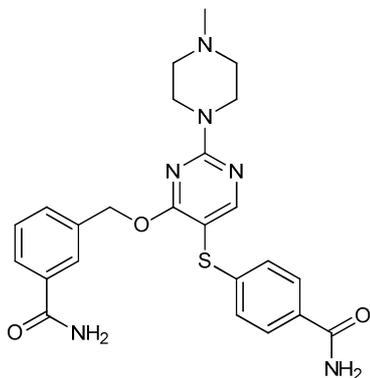
100u

5 **4-((4-(Benciloxi-*d*₂)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100u].** 100u se obtuvo con un rendimiento del 77% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24-7.25 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.86-3.88 (m, 4H), 2.46-2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.6, 164.9, 161.6, 143.7, 136.2, 129.8, 128.3, 127.9, 127.7, 127.5, 126.0, 97.9, 67.6, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄D₂N₅O₂S 438.1933; encontrado 438.1928.



100u

10 **4-((4-((4-Yodobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100v].** 100v se obtuvo con un rendimiento del 68% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃/MeOD-*d*₄) δ 8.24 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 2.51 (s, 4H), 2.20 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃/MeOD-*d*₄) δ 169.2, 168.4, 164.9, 161.4, 143.4, 137.4, 136.0, 129.9, 129.2, 127.8, 126.0, 93.4, 67.2, 54.5, 45.9, 43.5; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅I N₅O₂S 562.0774; encontrado 562.0797.

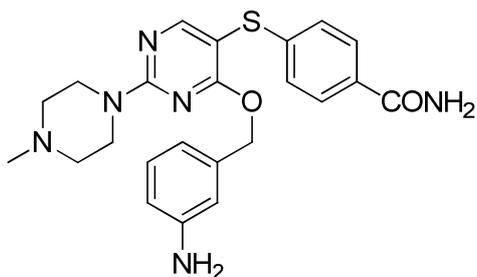


15

100v

20 **3-(((5-((4-Carbamoilfenil)tio)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)metil)benzamida [100w].** 100w se obtuvo con un rendimiento del 53% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄) δ 8.24 (s, 1H), 7.63-7.69 (m, 4H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 2.55 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₇N₆O₃S 479.1865; encontrado 479.1855.

20

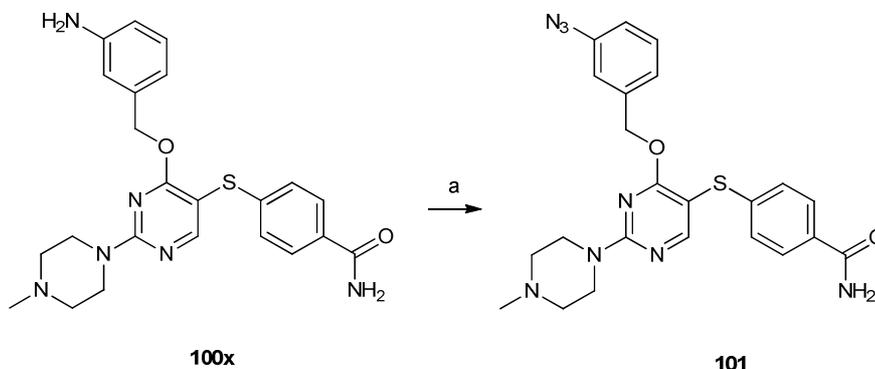


100w

4-((4-((3-Aminobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [100x]. 100x se obtuvo con un rendimiento del 64% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃/MeOD-*d*₄) δ 8.25 (s, 1H),

7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.53-6.57 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}-d_4$) δ 169.6, 168.7, 164.7, 161.6, 146.5, 143.5, 137.5, 130.2, 129.3, 127.9, 126.3, 118.0, 115.0, 114.2, 98.6, 68.0, 54.7, 45.9, 43.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 451.1916; encontrado 451.1908.

5 Ejemplo 11

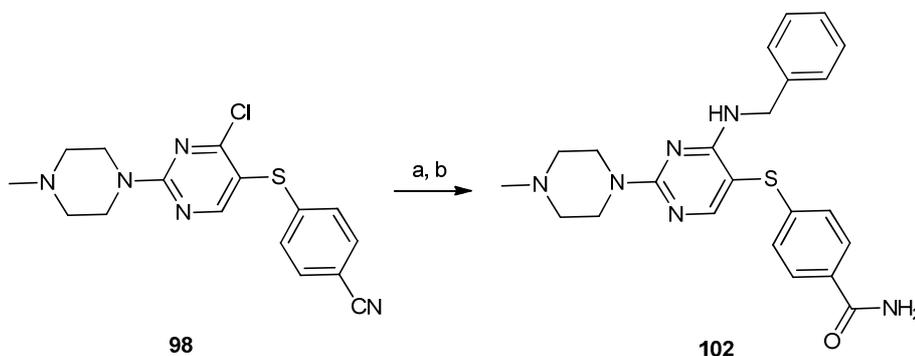


Esquema 13. Síntesis de 101.

Reactivos y condiciones: a. NaNO_2 , NaN_3 , p -TsOH, CH_3CN , H_2O , ta, 4 h.

10 **4-((4-((3-Azidobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [101]**. A una solución de **100x** (20 mg, 0.044 mmol) y p -TsOH (22 mg, 0.131 mmol) en CH_3CN (1 ml) y H_2O (2 gotas) se añadió NaNO_2 (8 mg, 0.118 mmol) and NaN_3 (15 mg, 0.231) and se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7 N), 15:1) para dar como resultado 5.5 mg (26%) de **101**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91-6.94 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.04 (s a, 1H), 5.64 (s a, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 168.7, 165.2, 161.6, 143.4, 140.4, 138.5, 130.3, 130.0, 128.1, 126.2, 124.0, 118.7, 118.1, 98.9, 67.5, 54.6, 53.7, 43.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ 477.1821; encontrado 477.1811.

Ejemplo 12

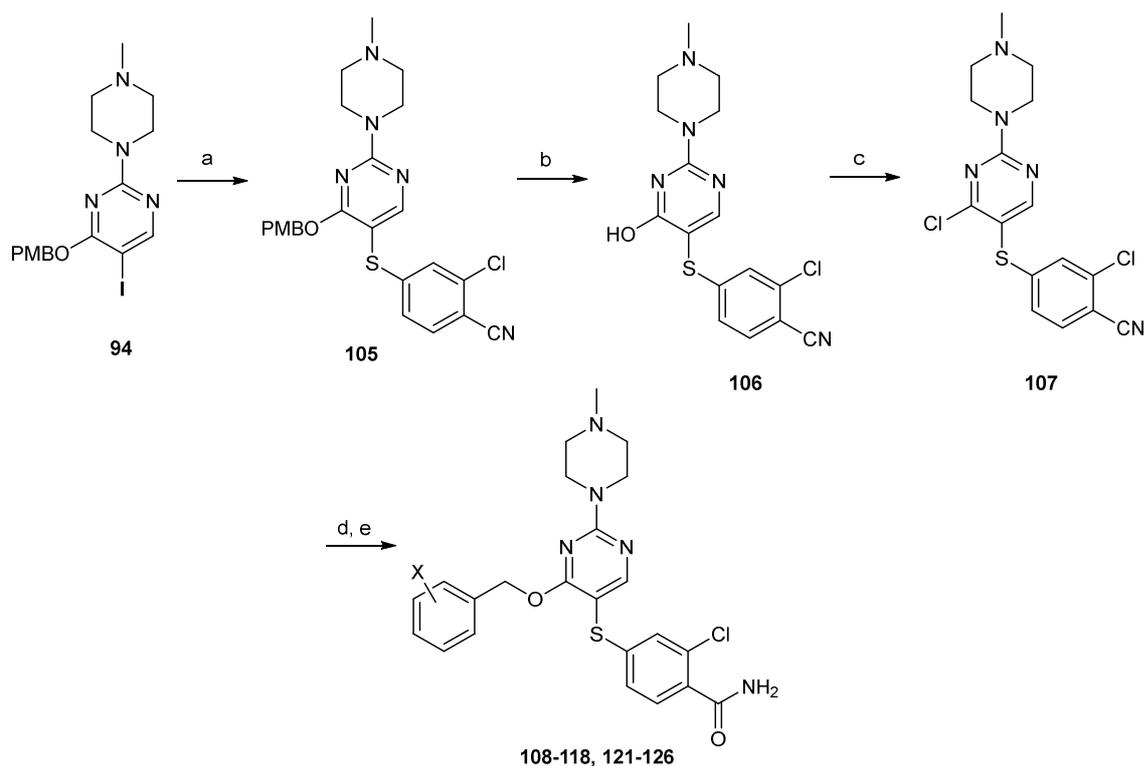


20 Esquema 14. Síntesis de 102.

Reactivos y condiciones: a. bencilamina, CH_3CN , 80°C , 2 h; b. KOH, t -BuOH, 80°C , 1 h.

25 **4-((4-((Bencilamino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [102]**. Una mezcla de **98** (20 mg, 0.058 mmol) y bencilamina (18.6 mg, 0.174 mmol) en acetonitrilo (500 μl) se calentó a 80°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7 N), 20:1) para dar como resultado un residuo. A este se añadió t -BuOH (650 μl) y KOH (81 mg, 1.45 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7 N), 15:1) para dar como resultado 16.4 mg (65%) de **102**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.04-7.09 (m, 4H), 5.93 (s a, 1H), 5.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.53 (s a, 1H), 4.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.74-3.83 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 162.0, 161.8, 142.8, 138.8, 130.2, 128.6, 128.0, 127.30, 127.29, 125.3, 93.8, 54.9, 46.2, 44.5, 43.7; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.0.

Ejemplo 13



Esquema 16. Síntesis de **108-118** y **121-126**.

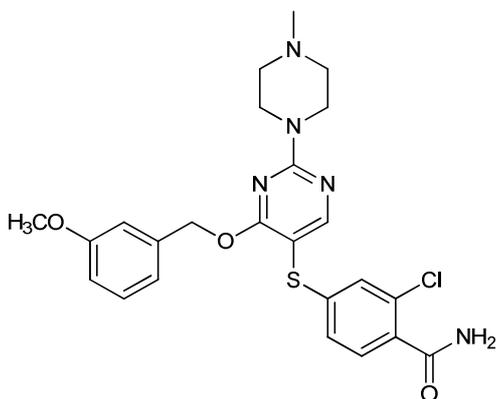
Reactivos y condiciones: a. 2-cloro-4-mercaptobenzonitrilo, tiofeno-2-carboxilato de cobre(I), K_2CO_3 , DMF, $120^\circ C$, 17 h; b. TFA, CH_2Cl_2 , ta, 12 h; c. $POCl_3$, $75^\circ C$, 1 h; d. ROH, NaH, CH_3CN , ta, 3 h; e. KOH, *t*-BuOH, $80^\circ C$, 1 h.

5 **2-Cloro-4-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [105]**. Una mezcla de **94** (0.920 g, 2.09 mmol) y K_2CO_3 (0.866 g, 6.27 mmol) en DMF (27 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (0.159 g, 0.832 mmol) y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón. 2-Cloro-4-mercaptobenzonitrilo (0.425 g, 2.51 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a $120^\circ C$ durante 10
10 17 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 0-10% MeOH) para dar como resultado 0.504 g (50%) de **105**. 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.91-3.96 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.51-2.56 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$): δ 168.5, 165.0, 161.8, 159.5, 147.6, 137.0, 133.4, 129.5, 128.0, 126.2, 124.1, 116.2, 113.8, 108.9, 96.0, 67.8, 55.3, 54.7, 46.1, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{24}ClN_5O_2S$, 482.1417; encontrado 482.1406.

15 **2-Cloro-4-((4-hidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [106]**. A una solución de **105** (0.500 g, 1.04 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió TFA (4 ml) gota a gota durante 5 minutos y se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 0-15% MeOH) para dar como resultado 0.354 g (94%) de **106**. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$ /MeOH-*d*₄): δ 8.14 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.85-4.28 (m, 4H), 3.09-3.27 (m, 4H), 2.82 (s, 3H); MS (ESI) m/z 362.2/364.3 $[M+H]^+$.
20

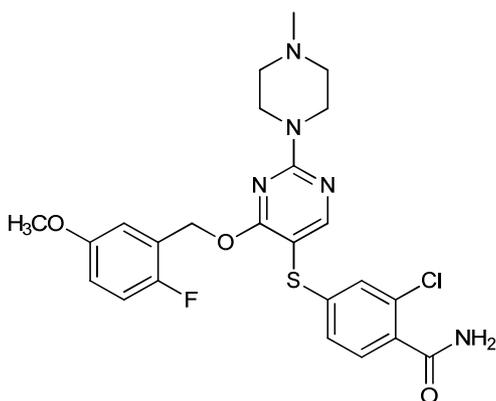
2-Cloro-4-((4-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [107]. **106** (0.354 g, 0.978 mmol) y $POCl_3$ (2 ml) se calentaron a $75^\circ C$ durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del $POCl_3$, se añadió cuidadosamente Na_2CO_3 sólido hasta pH ~ 9 . Este se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 0.337 g (91%) de **107** que se usó sin purificación adicional. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.90-4.00 (m, 4H), 2.47-2.58 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 380.1/382.1 $[M+H]^+$.
25

Procedimiento general para la síntesis de 108-118 y 121-126. A alcohol (4.25 equiv.) disuelto en CH_3CN se añadió NaH (4 equiv.) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **107** (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado el compuesto intermedio de nitrilo. Una mezcla del nitrilo (1 equiv.) y KOH (25 equiv.) en *t*-BuOH se calentó a $80^\circ C$ durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa para dar como resultado la amida deseada.
30



108

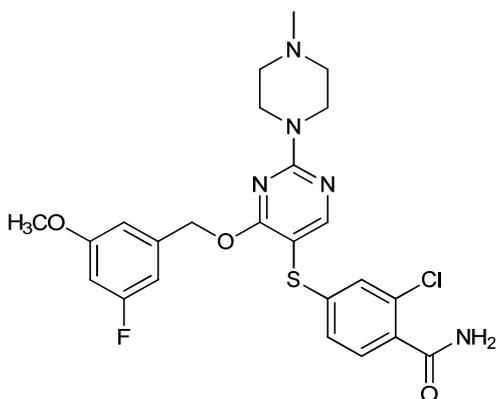
5 **2-Cloro-4-((4-((3-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [108].** 108 se obtuvo con un rendimiento del 26% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.52 (s a, 1H), 5.98 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.87-3.93 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.47-2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 167.5, 164.9, 161.7, 159.5, 143.9, 137.8, 131.3, 131.1, 129.8, 129.4, 127.0, 124.5, 119.8, 113.23, 113.20, 97.1, 67.7, 55.2, 54.7, 46.2, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$, 500.1523; encontrado 500.1510.



10

109

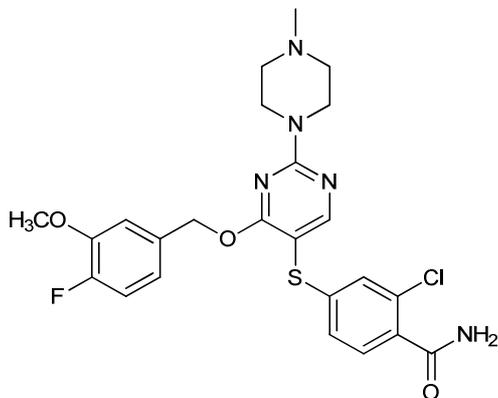
15 **2-Cloro-4-((4-((2-fluoro-5-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [109].** 109 se obtuvo con un rendimiento del 50% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.47 (s a, 1H), 5.97 (s a, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.91-4.02 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.52-2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$, 518.1429; encontrado 518.1432.



110

2-Cloro-4-((4-((3-fluoro-5-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [110]. 110 se

obtuvo con un rendimiento del 43% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH-}d_4$): δ 8.18 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 2H), 6.36-6.39 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$, 518.1429; encontrado 518.1423.

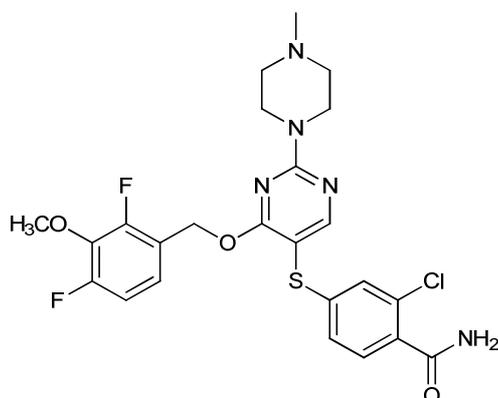


5

111

2-Cloro-4-((4-((4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [111]. 111 se obtuvo con un rendimiento del 62% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$): δ 8.28 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.89-3.97 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$): δ 168.9, 168.5, 165.5, 162.1, 152.4 (d, $J = 244$ Hz), 147.93, 147.86, 144.0, 133.2 (d, $J = 3.8$ Hz), 131.8, 131.0, 130.7, 127.1, 124.6, 120.4 (d, $J = 7.0$ Hz), 116.1 (d, $J = 18.4$ Hz), 113.3 (d, $J = 2.0$ Hz), 67.9, 56.4, 54.9, 46.0, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$, 518.1429; encontrado 518.1418.

10

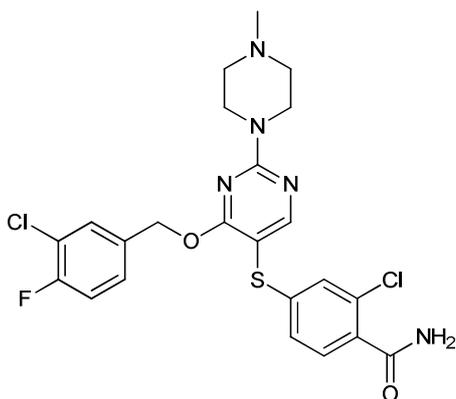


15

112

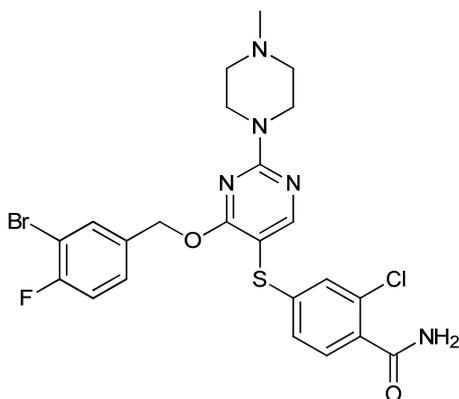
2-Cloro-4-((4-((2,4-difluoro-3-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [112]. 112 se obtuvo con un rendimiento del 62% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.68-6.77 (m, 2H), 6.43 (s a, 1H), 5.97 (s a, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.85-3.97 (m, 7H), 2.47-2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 167.4, 165.0, 161.5, 155.6 (dd, $J = 247.8, 4.9$ Hz), 153.8 (dd, $J = 248.4, 5.5$ Hz), 143.6, 136.3 (t, $J = 14.1$ Hz), 131.3, 131.1, 130.1, 127.1, 124.7, 122.8, 120.4 (dd, $J = 12.9, 3.4$ Hz), 112.0 (dd, $J = 19.4, 3.5$ Hz), 97.5, 62.0, 61.2, 54.6, 45.8, 43.5; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 536.1335; encontrado 536.1337.

20



113

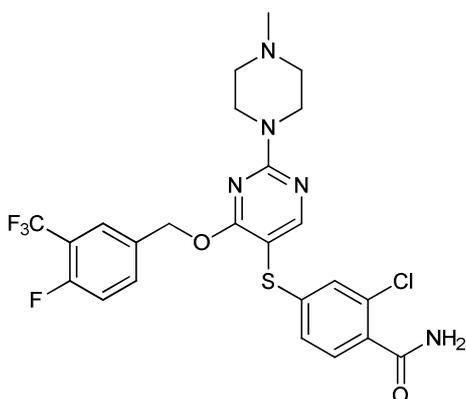
5 **2-Cloro-4-((4-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [113].** 113 se obtuvo con un rendimiento del 48% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 4H), 6.41 (s a, 1H), 5.92 (s a, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.87-4.02 (m, 4H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 167.3, 165.3, 161.7, 157.9 (d, $J = 248.1$ Hz), 143.8, 133.5 (d, $J = 3.9$ Hz), 131.7, 130.2, 130.0, 127.5, 127.43, 127.37, 124.9, 121.2 (d, $J = 17.9$ Hz), 116.9 (d, $J = 21.2$ Hz), 97.9, 66.8, 54.7, 45.9, 43.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$, 522.0934; encontrado 522.0920.



10

114

15 **4-((4-((3-Bromo-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-clorobenzamida [114].** 114 se obtuvo con un rendimiento del 47% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.98-7.08 (m, 4H), 6.41 (s a, 1H), 5.91 (s a, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.89-4.05 (m, 4H), 2.53-2.70 (m, 4H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 167.3, 165.3, 161.7, 158.9 (d, $J = 246.6$ Hz), 143.8, 133.8 (d, $J = 3.8$ Hz), 133.0, 131.69, 131.66, 130.2, 128.3 (d, $J = 7.4$ Hz), 127.4, 124.9, 116.8 (d, $J = 22.3$ Hz), 109.2 (d, $J = 21.2$ Hz), 98.0, 66.7, 54.6, 45.8, 43.5; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrClFN}_5\text{O}_2\text{S}$, 566.0428; encontrado 566.0413.

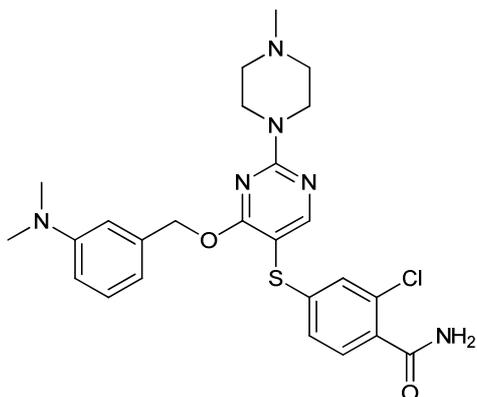


20

115

2-Cloro-4-((4-((4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [115].

115 se obtuvo con un rendimiento del 52% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.40 (s a, 1H), 6.09 (s a, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.83-3.99 (m, 4H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.3, 167.3, 165.2, 161.5, 159.3 (d, *J* = 255.5 Hz), 143.7, 133.0 (d, *J* = 8.6 Hz), 132.5 (d, *J* = 3.8 Hz), 131.4, 131.3, 130.0, 127.0, 126.4, 124.5, 122.4 (q, *J* = 270.8 Hz), 118.2, 117.3 (d, *J* = 20.8 Hz), 97.2, 66.5, 54.5, 45.9, 43.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₂ClF₄N₅O₂S, 556.1197; encontrado 556.1182.

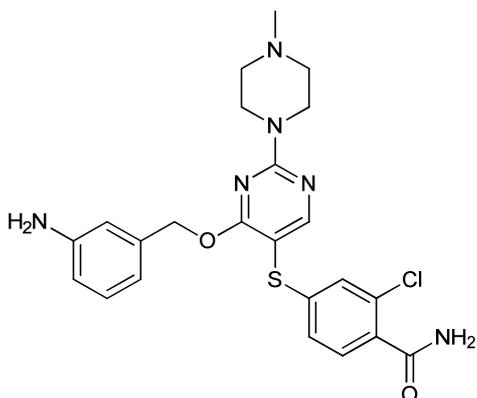


10 **116**

2-Cloro-4-((4-((3-(dimetilamino)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [116].

116 se obtuvo con un rendimiento del 67% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (s a, 1H), 5.99 (s a, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.0, 167.6, 165.2, 161.9, 150.8, 144.3, 137.2, 131.5, 131.4, 129.8, 129.3, 127.0, 124.6, 115.9, 112.4, 111.8, 97.4, 68.7, 54.8, 46.1, 43.8, 40.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉ClN₆O₂S, 513.1839; encontrado 513.1833.

15



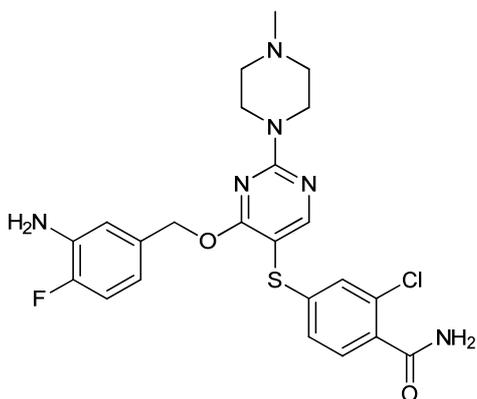
117

4-((4-((3-Aminobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-clorobenzamida [117].

117 se obtuvo con un rendimiento del 29% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CD₂Cl₂/MeOH-*d*₄): δ 8.15 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 4H), 6.50-6.56 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.75-3.88 (m, 4H), 2.40-2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CD₂Cl₂/MeOH-*d*₄): δ 168.8, 167.9, 163.8, 161.0, 146.3, 142.3, 136.7, 130.8, 130.6, 129.0, 128.5, 126.4, 123.9, 117.0, 114.3, 113.4, 97.1, 67.5, 53.8, 44.8, 42.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅ClN₆O₂S, 485.1526; encontrado 485.1527.

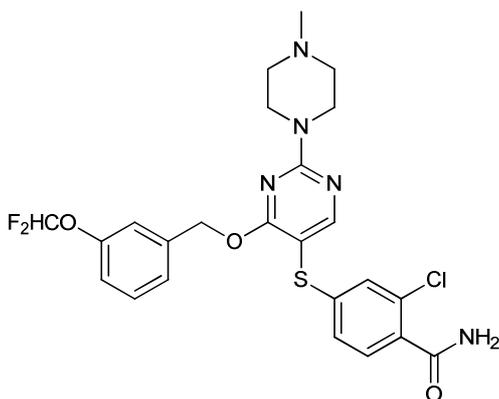
20

25



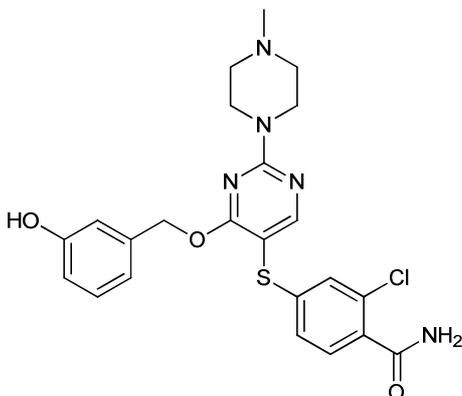
118

- 5 **4-((4-((3-Amino-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-clorobenzamida [118].** 118 se obtuvo con un rendimiento del 53% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}-d_4$): δ 8.15 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.35-6.41 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.75-3.84 (m, 4H), 2.40-2.46 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$, 503.1432; encontrado 503.1430.



121

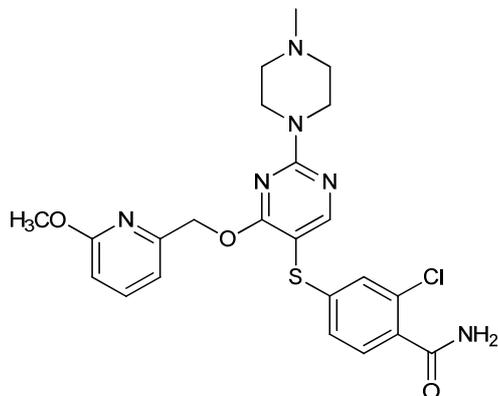
- 10 **2-Cloro-4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [121].** 121 se obtuvo con un rendimiento del 46% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 3H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.39 (t, $J = 73.7$ Hz, 1H), 6.36 (s a, 1H), 5.77 (s a, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.78-3.86 (m, 4H), 2.39-2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 536.1335; encontrado 536.1324.



122

- 15 **2-Cloro-4-((4-((3-hidroxi)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [122].** 122 se obtuvo con un rendimiento del 52% como subproducto a partir de la síntesis de 121. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.39 (s a,

1H), 6.07-6.13 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.78-3.86 (m, 4H), 2.44-2.47 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 169.2, 167.9, 163.6, 161.6, 156.5, 143.5, 137.3, 131.0, 130.5, 130.1, 129.3, 128.0, 125.7, 120.1, 116.1, 114.8, 98.4, 68.2, 54.7, 46.1, 43.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$, 486.1367; encontrado 486.1361.

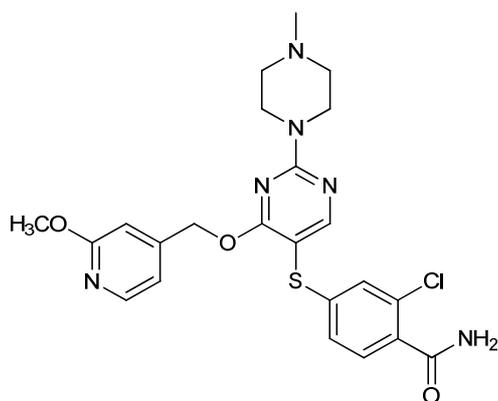


5

123

2-Cloro-4-((4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [123]. 123 se obtuvo con un rendimiento del 49% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.38 (s a, 1H), 6.00 (s a, 1H), 3.76-3.83 (m, 7H), 2.36-2.41 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 167.4, 165.2, 163.5, 161.7, 154.1, 144.1, 139.1, 131.4, 131.3, 129.8, 127.0, 124.6, 113.2, 109.4, 96.8, 68.3, 54.7, 53.4, 46.2, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$, 501.1476; encontrado 501.1472.

10

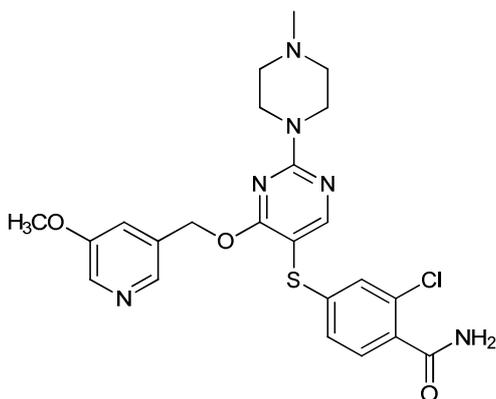


15

124

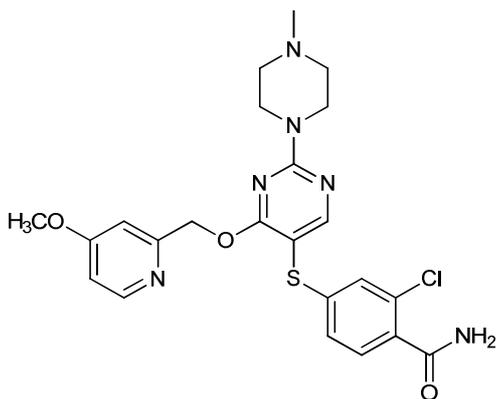
2-Cloro-4-((4-((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [124]. 124 se obtuvo con un rendimiento del 46% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 5.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.44 (s a, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.95 (s a, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.1, 167.5, 165.1, 164.4, 161.6, 148.2, 147.0, 143.6, 131.5, 131.2, 130.2, 127.2, 124.7, 114.8, 108.4, 97.2, 66.0, 54.7, 53.5, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$, 501.1476; encontrado 501.1462.

20



125

5 **2-Cloro-4-((4-((5-metoxipiridin-3-il)metoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [125].** 125 se obtuvo con un rendimiento del 49% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (s, 1H), 8.08 (s a, 1H), 7.49 (s a, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 5.94 (s a, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.87-3.94 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.51-2.59 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 167.8, 164.3, 161.4, 155.4, 142.4, 141.1, 136.5, 132.4, 131.8, 131.4, 130.2, 127.8, 125.4, 120.4, 98.9, 65.1, 55.6, 54.5, 45.8, 43.4; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$, 501.1476; encontrado 501.1467.

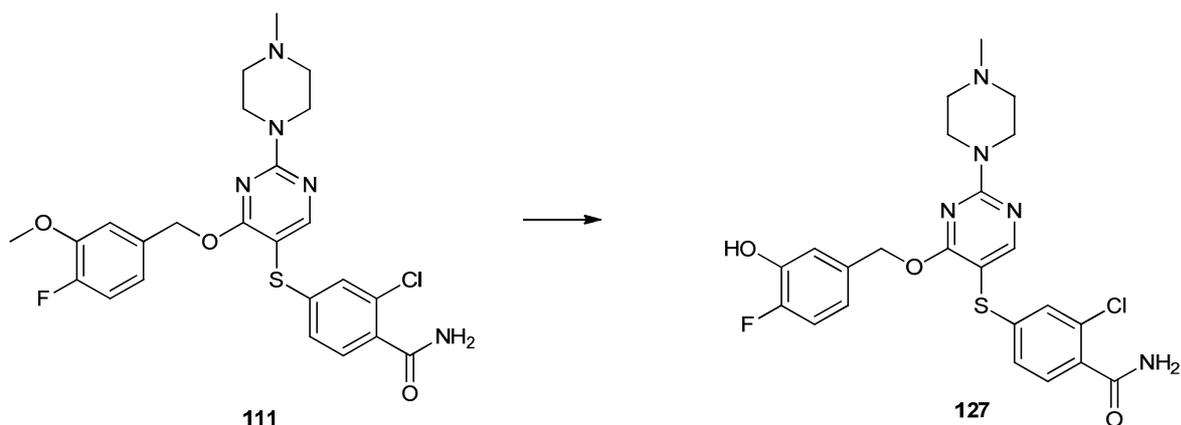


10

126

15 **2-Cloro-4-((4-((4-metoxipiridin-2-il)metoxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [126].** 126 se obtuvo con un rendimiento del 39% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (s a, 1H), 5.98 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 166.2, 165.4, 164.2, 160.6, 157.1, 149.3, 142.9, 130.5, 130.4, 128.9, 125.9, 123.4, 107.5, 105.6, 96.0, 67.3, 54.0, 53.5, 44.7, 42.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$, 501.1476; encontrado 501.1487.

Ejemplo 14

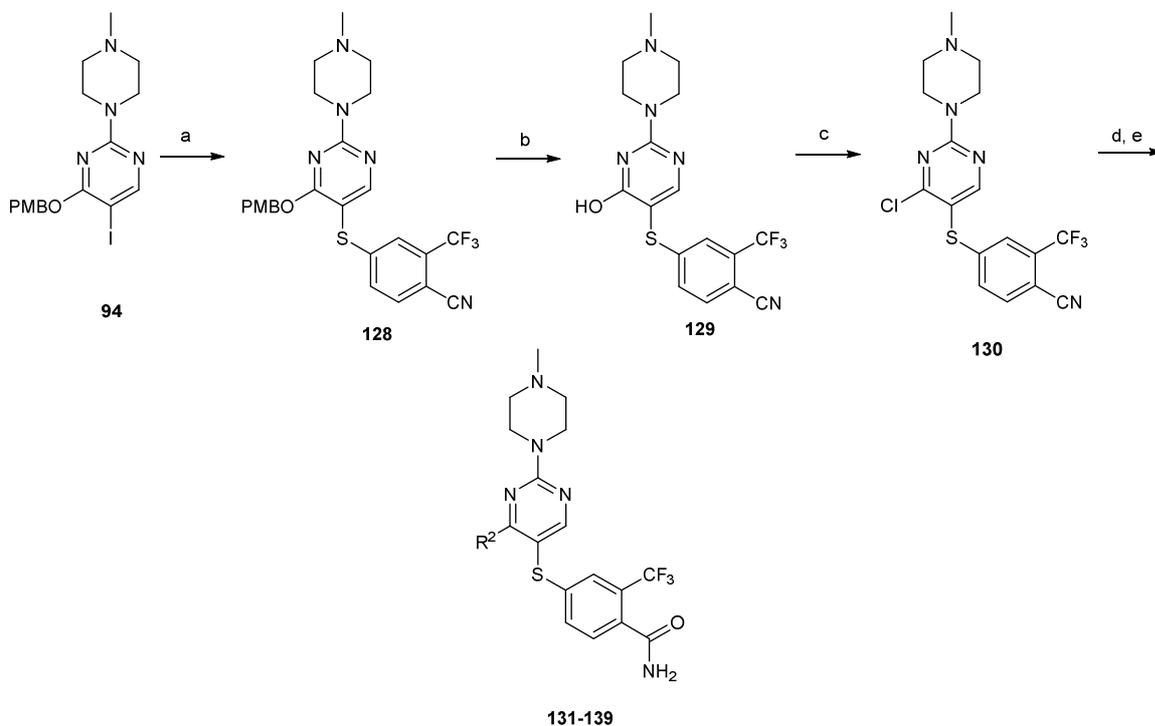


Esquema 17. Síntesis de 127.

Reactivos y condiciones: a. $\text{BCl}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, 1,2-dicloroetano, 80 °C, durante la noche.

- 5 **2-Cloro-4-((4-((4-fluoro-3-hidroxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [127].** Una mezcla de **111** (19 mg, 0.0367 mmol) y complejo de tricloruro de boro con sulfuro de metilo (26 mg, 0.147 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 0-10% MeOH) para dar 2.8 mg (15%) de **127**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.66-6.70 (m, 1H), 6.41 (s a, 1H), 6.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.99 (s a, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 4H), 2.48-2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$, 504.1272; encontrado 504.1263.
- 10

Ejemplo 15



Esquema 18. Síntesis de 131-139.

- 15 Reactivos y condiciones: a. 4-mercapto-2-(trifluorometil)benzonitrilo, tiofeno-2-carboxilato de cobre(I), K_2CO_3 , DMF, 120 °C, 23 h; b. TFA, CH_2Cl_2 , ta, 5 h; c. POCl_3 , 75 °C, 1 h; d. ROH, NaH, CH_3CN , ta, 3 h; e. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

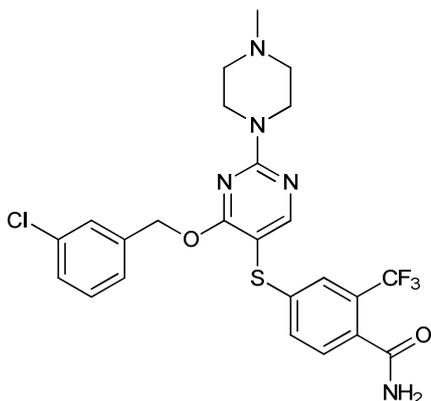
- 20 **4-((4-((4-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [128].** Una mezcla de **94** (1.5 g, 3.4 mmol) y K_2CO_3 (1.41 g, 10.2 mmol) en DMF (44 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (0.259 g, 1.36 mmol) y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón. Se añadió y 4-Mercapto-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.829 g, 4.08 mmol) y la mezcla de reacción se

calentó a 120 °C durante 23 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 0-10% MeOH) para dar como resultado 1.66 g (95%) de **128**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.70-3.88 (m, 7H), 2.73 (m, 4H), 1.60 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 516.2 [M+H]⁺.

5 **4-((4-Hidroxi-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [129]**. A una solución de **128** (1.66 g, 3.2 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió TFA (15 ml) gota a gota durante 5 minutos y se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 0-20% MeOH) para dar como resultado 1.21 g (95%) de **129**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 8.11 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 4H), 2.73 (m, 4H), 2.54 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 396.1 [M+H]⁺.

10 **4-((4-Cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [130]**. **129** (0.826 g, 2.09 mmol) y POCl₃ (5 ml) se calentaron a 75 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del POCl₃, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ sólido hasta pH ~ 9. Este se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0.707 g (82%) de **130** que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 1.48 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 414.1 [M+H]⁺.

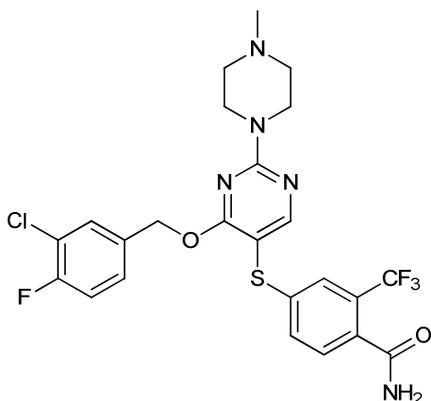
20 **Procedimiento general para la síntesis de 131-139**. A alcohol (4.25 equiv.) disuelto en CH₃CN se añadió NaH (4 equiv.) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **130** (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar como resultado el compuesto intermedio de nitrilo. Una mezcla del nitrilo (1 equiv.) y KOH (25 equiv.) en *t*-BuOH se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa para dar como resultado la amida deseada.



25 **131**

4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [131]. **131** se obtuvo con un rendimiento del 47% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 5.87 (s a, 1H), 5.73 (s a, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 4H), 2.47-2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 168.4, 165.0, 161.5, 141.9, 138.2, 134.2, 131.6, 129.9, 129.21, 129.18, 128.1, 127.8 (d, *J* = 31.9 Hz), 127.5, 125.4, 123.9 (q, *J* = 5.2 Hz), 123.2 (q, *J* = 272.4 Hz), 97.5, 67.1, 54.5, 45.7, 43.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₃ClF₃N₅O₂S, 538.1291; encontrado 538.1287.

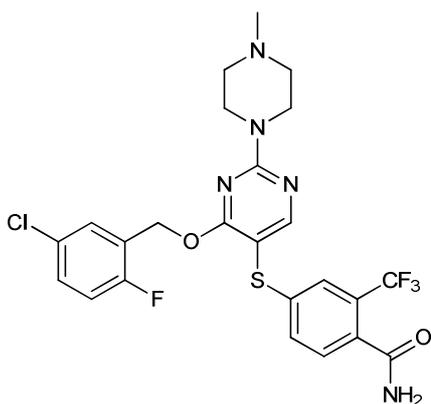
30



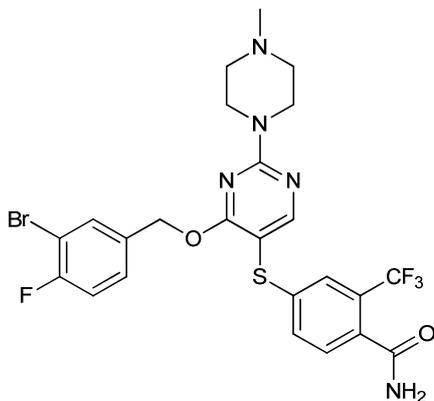
132

4-((4-((3-Cloro-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [132].

132 se obtuvo con un rendimiento del 48% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 5.91 (s a, 1H), 5.73 (s a, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 4H), 2.48-2.64 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.5, 158.5, 156.9, 141.9, 133.2 (d, *J* = 3.9 Hz), 131.6, 129.8, 129.2, 127.6 (q, *J* = 32.0 Hz), 127.3 (d, *J* = 7.2 Hz), 123.9 (q, *J* = 5.2 Hz), 123.2 (q, *J* = 272.3 Hz), 120.9 (d, *J* = 17.8 Hz), 116.7 (d, *J* = 21.0 Hz), 97.4, 66.6, 54.5, 45.8, 43.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₂ClF₄N₅O₂S, 556.1197; encontrado 556.1200.

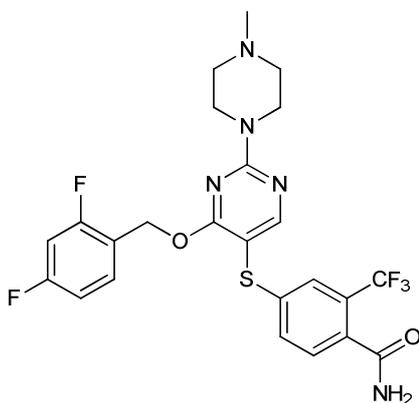
10 **133****4-((4-((5-Cloro-2-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [133].**

133 se obtuvo con un rendimiento del 53% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 5.90 (s a, 1H), 5.73 (s a, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.88-4.06 (m, 4H), 2.55-2.72 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₂ClF₄N₅O₂S, 556.1197; encontrado 556.1199.

15 **134****4-((4-((3-Bromo-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [134].**

134 se obtuvo con un rendimiento del 51% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 5.89 (s a, 1H), 5.73 (s a, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.83-4.02 (m, 4H), 2.49-2.67 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.5, 159.5, 157.9, 141.8, 133.6 (d, *J* = 3.8 Hz), 132.7, 131.6, 129.2 (d, *J* = 5.1 Hz), 128.1 (d, *J* = 7.3 Hz), 127.8 (q, *J* = 32.0 Hz), 123.9 (q, *J* = 5.2 Hz), 123.2 (q, *J* = 272.3 Hz), 116.6 (d, *J* = 22.4 Hz), 108.9 (d, *J* = 21.3 Hz), 97.5, 66.6, 54.4, 45.7, 43.3; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₂BrF₄N₅O₂S, 600.0692; encontrado 600.0697.

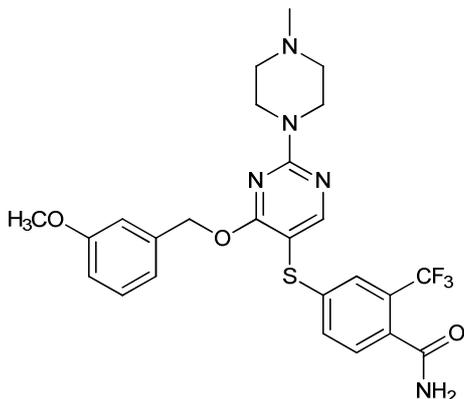
20
25



135

4-((4-(2,4-Difluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [135]. 135

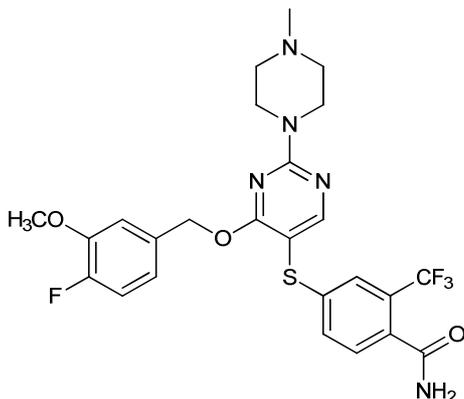
se obtuvo con un rendimiento del 57% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 5.87 (s a, 1H), 5.71 (s a, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.80-4.05 (m, 4H), 2.46-2.68 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 169.1, 168.3, 165.0, 162.8 (dd, $J = 248.3, 11.9$ Hz), 161.5, 160.6 (dd, $J = 248.9, 12.0$ Hz), 141.9, 131.6, 130.7 (dd, $J = 9.7, 5.4$ Hz), 129.5, 129.1, 127.7 (q, $J = 31.9$ Hz), 124.2 (q, $J = 5.1$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.3$ Hz), 119.3 (dd, $J = 14.5, 3.8$ Hz), 111.5 (dd, $J = 21.1, 3.5$ Hz), 103.8 (t, $J = 25.4$ Hz), 97.7, 61.2, 54.5, 45.7, 43.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 540.1493; encontrado 540.1476.



136

4-((4-(3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [136]. 136

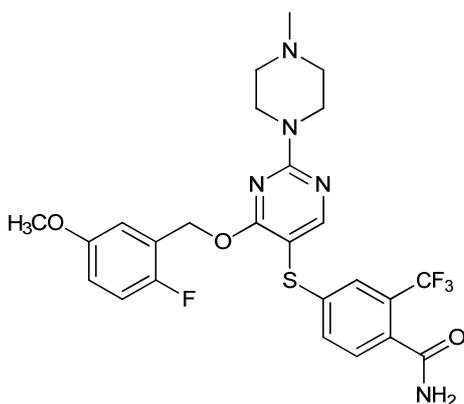
se obtuvo con un rendimiento del 52% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.68-6.74 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.92 (s a, 1H), 5.87 (s a, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.46-2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 169.3, 168.4, 164.8, 161.6, 159.4, 142.5, 137.7, 131.5, 129.5, 129.1, 129.0, 127.7 (q, $J = 32.0$ Hz), 124.0 (q, $J = 5.2$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.4$ Hz), 119.9, 113.5, 113.1, 97.6, 67.8, 55.2, 54.5, 45.8, 43.5; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 534.1787; encontrado 534.1787.



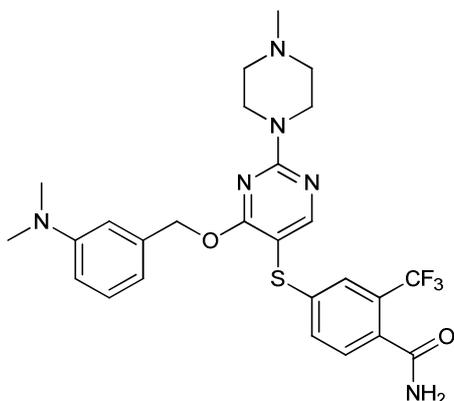
137

4-((4-((4-Fluoro-3-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [137].

137 se obtuvo con un rendimiento del 63% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 5.95 (s a, 2H), 6.74-6.77 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ 43.9, 46.2, 54.9, 56.5, 67.6, 97.2, 113.4, 116.1, 120.6, 123.9, 127.9, 128.9, 129.2, 131.7, 132.7, 142.3, 147.6, 151.5, 53.1, 161.9, 165.3, 168.7, 169.3; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆F₄N₅O₃S 552.1692; encontrado 552.1687.

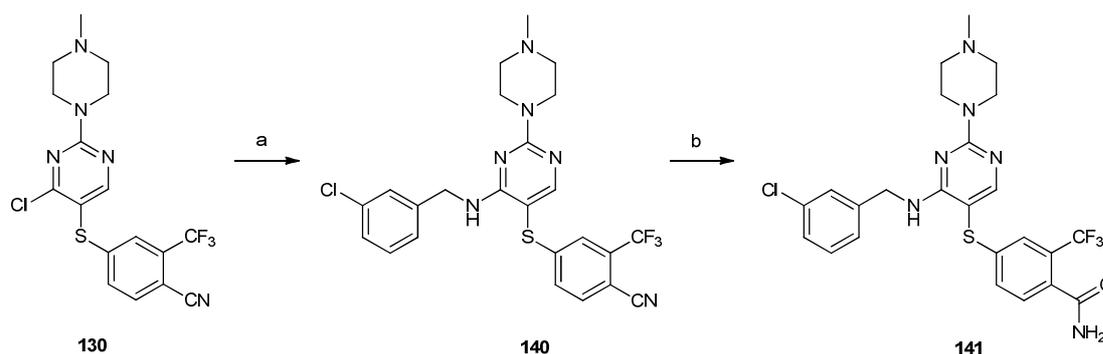
10 **138****4-((4-((2-Fluoro-5-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [138].**

138 se obtuvo con un rendimiento del 60% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.65-6.69 (m, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 5.93 (s a, 1H), 5.88 (s a, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₅F₄N₅O₃S, 552.1692; encontrado 552.1699.

15 **139****4-((4-((3-(Dimetilamino)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [139].**

139 se obtuvo con un rendimiento del 68% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 2H), 5.88 (s a, 1H), 5.84 (s a, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₉F₃N₆O₂S, 547.2103; encontrado 547.2090.

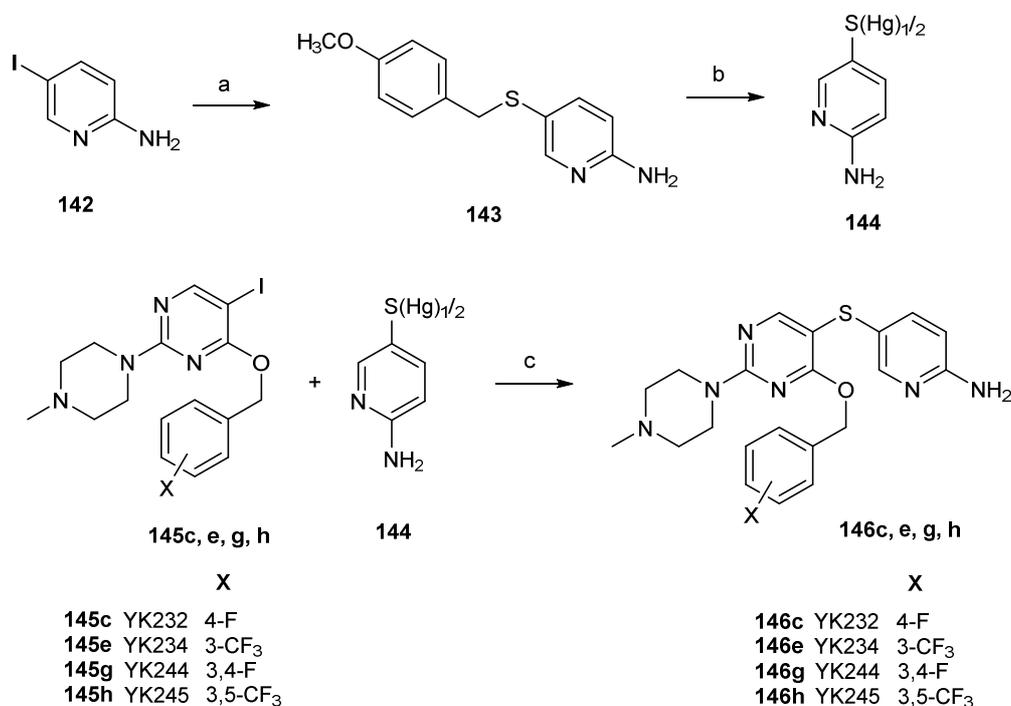
Ejemplo 16

**Esquema 19.** Síntesis de **141**.

Reactivos y condiciones: a. 3-clorobencilamina, CH₃CN, 75 °C, 3 h; b. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

5 **4-((4-((3-Clorobencil)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [140]**. Una solución de **130** (15 mg, 0.036245 mmol), 3-clorobencilamina (22.1 µl, 0.181 mmol) en CH₃CN (500 µl) se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 6 mg (32%) de **140**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 8.00 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 5.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.75-3.89 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 519.1 [M+H]⁺.

15 **4-((4-((3-Clorobencil)amino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [141]**. Una mezcla de **140** (6 mg, 0.0116 mmol) y KOH (49 mg, 0. mmol) en *t*-BuOH (400 µl) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 4.6 mg (74%) de **141**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.90-5.95 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.78 (s a, 1H), 5.72 (s a, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.99 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.52 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄ClF₃N₆OS, 537.1451; encontrado 537.1459.

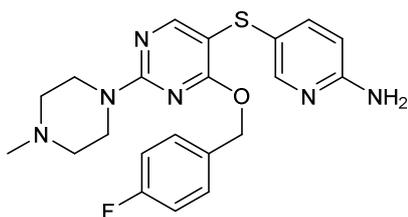
Ejemplo 17**Esquema 20.** Síntesis de **146c, e, g, h**.

Reactivos y condiciones: a. (4-metoxifenil)metanotiol, CuI, neocuproina, K₂CO₃, DMF, 135 °C, 18 h; b. HgO, TFA, 60 °C, 1 h; c. CuI, neocuproina, K₂CO₃, DMF, 140 °C, 1 h.

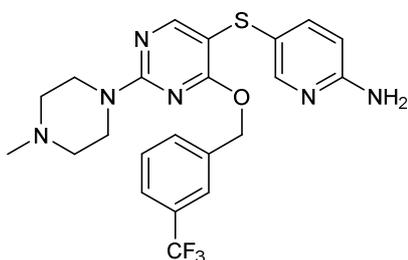
5 **5-((4-Metoxibencil)tio)piridin-2-amina [143]**. Una mezcla de **142** (0.220 g, 1.0 mmol), K₂CO₃ (0.552 g, 4.0 mmol), CuI (0.078 g, 0.4 mmol) y neocuproína (0.090 g, 0.4 mmol) en DMF (5 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. (4-metoxifenil)metanotiol (0.185 g, 1.2 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 0-10% MeOH) para dar como resultado 185 mg (75%) de **143**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 247.1.

Bis((6-aminopiridin-3-il)tio)mercurio [144]. A una solución de **143** (1.0 g, 4.1 mmol) en TFA (10 ml) se añadió HgO (0.45 g, 2.05 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 9:1) para dar como resultado 0.85 g (92%) de **144**.

10 **Procedimiento general para la síntesis de 146c/e/g/h**. Una mezcla de **145c/e/g/h** (1 equiv.), **144** (1.2 equiv.), K₂CO₃ (4 equiv.), CuI (1.0 equiv.) y neocuproína (0.2 equiv.) en DMF se calentó a 140 °C durante 1 h bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante CCF preparativa.

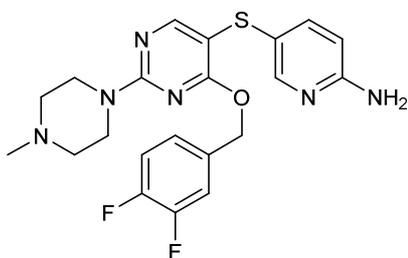
**146c**

15 **5-((4-((4-Fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [146c]**. **146c** se obtuvo con un rendimiento del 63% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.74-3.76 (m, 4H), 2.27-2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); MS (*m/z*): [M+H]⁺ 427.0.

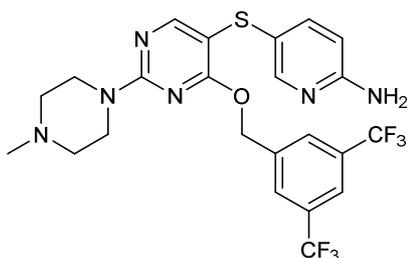
**146e**

20 **5-((2-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-((3-(trifluorometil)bencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [146e]**. **146e** se obtuvo con un rendimiento del 52% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.67-3.70 (m, 4H), 2.28-2.33 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 167.5, 162.8, 160.9, 157.5, 151.1, 141.5, 135.4, 132.1, 128.0, 127.5, 126.9, 125.7, 120.7, 108.8, 63.6, 54.7, 46.2, 43.8; MS (*m/z*): [M+H]⁺ 477.0.

25

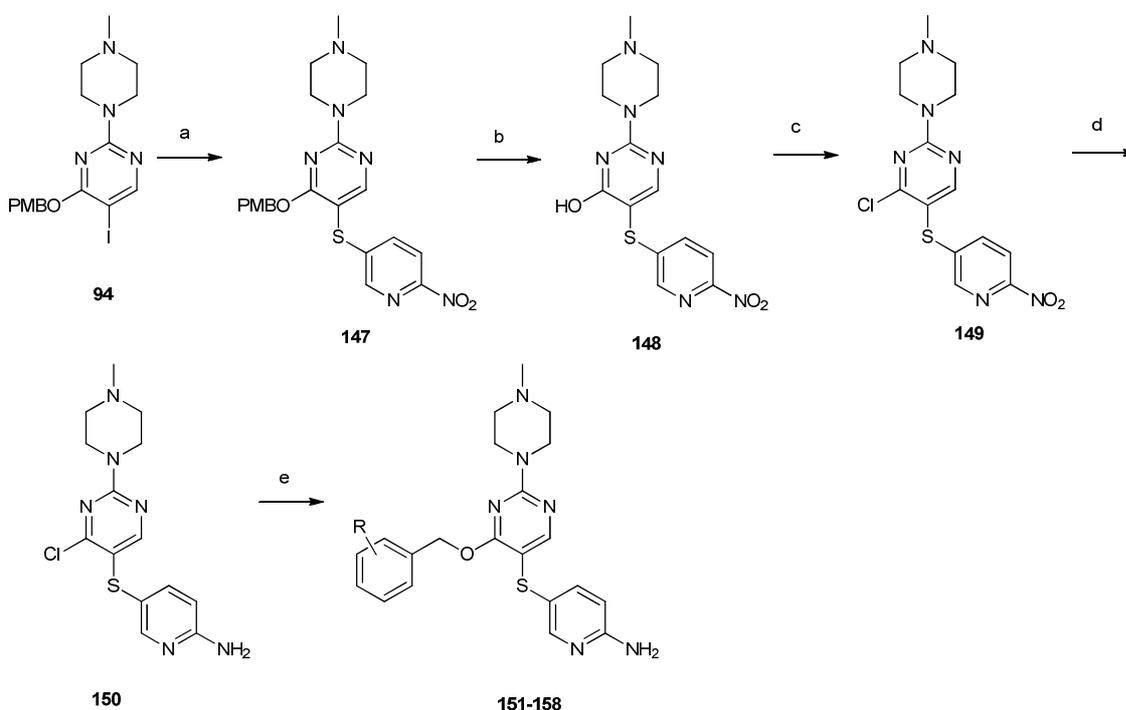
**146g**

30 **5-((4-((3,4-Difluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [146g]**. **146g** se obtuvo con un rendimiento del 68% siguiendo el procedimiento general anterior. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 444.9.

**146h**

5-((4-((3,5-Bis(trifluorometil)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [146h]. 146h se obtuvo con un rendimiento del 47% siguiendo el procedimiento general anterior. MS (m/z): $[M+H]^+$ 545.0.

5 Ejemplo 18



Esquema 21. Síntesis de 151-158.

Reactivos y condiciones: a. 6-Nitropiridina-3-tiol, tefeno-2-carboxilato de cobre(II) K_2CO_3 , DMF, 130 °C, 3 h; b. TFA, CH_2Cl_2 , ta, overnight; c. $POCl_3$, 80 °C, 1 h; d. hierro, AcOH, ta, 2 h; e. ROH, NaH, CH_3CN , ta, 3 h.

10 **4-((4-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-((6-nitropiridin-3-il)tio)pirimidina [147].** Una mezcla de **94** (0.760 g, 1.726 mmol) y K_2CO_3 (0.714 g, 5.178 mmol) en DMF (20 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió tefeno-2-carboxilato de cobre (I) (0.132 g, 0.690 mmol) y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón. Se añadió 6-nitropiridina-3-tiol (0.350 g, 2.24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 0-10% MeOH) para dar como resultado 0.600 g (74%) de **147**. MS (m/z): $[M+H]^+$ 469.0.

15 **2-(4-Metilpiperazin-1-il)-5-((6-nitropiridin-3-il)tio)pirimidin-4-ol [148].** A una solución de **147** (0.600 g, 1.28 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió TFA (1 ml) gota a gota durante 5 minutos y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 0-20% MeOH) para dar como resultado 0.280 g (63%) de **148**. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.25-3.28 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 4H); MS (m/z): $[M+H]^+$ 349.1.

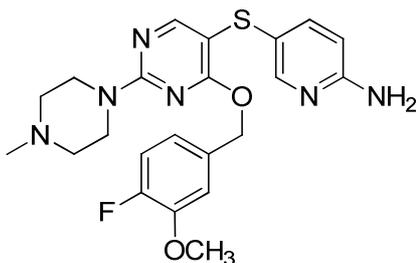
20 **4-Cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-((6-nitropiridin-3-il)tio)pirimidina [149].** **148** (0.240 g, 0.69 mmol) y $POCl_3$ (5 ml) se calentaron a 80 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del $POCl_3$, se añadió cuidadosamente Na_2CO_3 sólido hasta pH ~ 9. Este se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 75 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y

25

se concentró para dar 0.180 g (71%) de **149** que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 367.1.

5 **5-((4-Cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [150]**. Una mezcla de **149** (140 mg, 0.382 mmol), hierro (10 mg, 0.179 mmol) en AcOH (1 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 0-10% MeOH) para dar como resultado 70 mg (54%) de **150**. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 337.1.

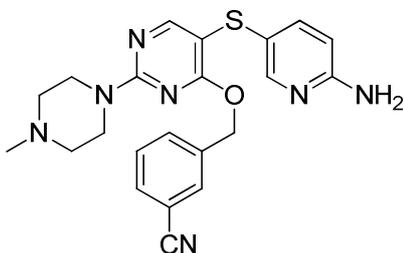
Procedimiento general para la síntesis de 151-158. A alcohol (4.25 equiv.) disuelto en CH₃CN se añadió NaH (4 equiv.) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **150** (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante CCF preparativa para dar como resultado el producto deseado.



10

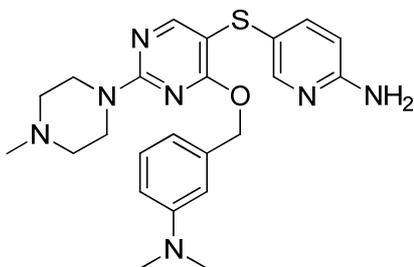
151

15 **5-(((4-(4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [151]**. **151** se obtuvo con un rendimiento del 81% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 (s a, 2H), 3.85 (m, 7H), 2.49-2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 162.7, 161.2, 157.7, 151.3, 147.8, 141.7, 133.0, 120.7, 120.3, 116.1, 115.9, 113.1, 108.9, 103.4, 67.6, 56.4, 54.9, 46.2, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para C₂₂H₂₆FN₆O₂S 457.1822; encontrado 457.1809.

**152**

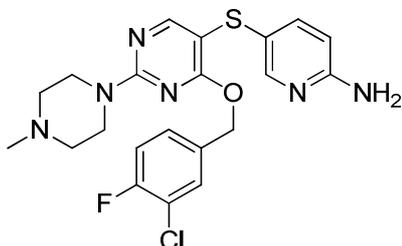
20 **3-(((5-((6-aminopiridin-3-il)tio)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)oxi)metil)benzonitrilo [152]**. **152** se obtuvo con un rendimiento del 70% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.56 (s a, 2H), 3.85 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.8, 161.0, 157.9, 151.3, 141.5, 138.4, 131.9, 131.7, 131.1, 129.4, 120.4, 118.8, 112.8, 109.2, 103.2, 66.6, 54.8, 46.1, 43.7; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para C₂₂H₂₄N₇O₂S 434.1763; encontrado 434.1751.

25

**153**

30 **5-(((3-(Dimetilamino)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [153]**. **153** se obtuvo con un rendimiento del 75% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.66-6.68 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.46 (s a, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.94 (s, 6H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ¹³C RMN

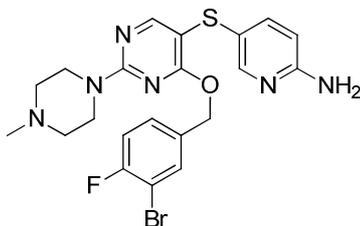
(125 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 162.6, 161.2, 157.7, 151.4, 150.9, 141.9, 137.5, 129.3, 120.9, 116.1, 112.2, 111.9, 108.9, 103.4, 68.7, 54.9, 46.2, 43.8, 40.8; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₃₀N₇OS 452.2233; encontrado 452.2215.



5 **154**

5-((4-((3-Cloro-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [154]. 154 se obtuvo con un rendimiento del 80% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48 (s a, 2H), 3.80-3.82 (m, 4H), 2.43-2.45 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 162.8, 161.1, 157.8, 156.9, 151.3, 141.6, 133.9, 130.2, 127.7, 120.7, 116.8, 116.7, 108.9, 103.2, 66.5, 55.0, 46.4, 44.1; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃ClFN₆OS 461.1327; encontrado 461.1316.

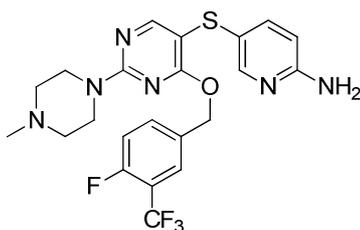
10



155

5-((4-((3-Bromo-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [155]. 155 se obtuvo con un rendimiento del 73% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 6.5, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.50 (s a, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 167.7, 162.7, 161.0, 157.9, 157.8, 151.4, 141.7, 134.2, 133.1, 128.6, 128.5, 116.7, 116.6, 109.2, 109.1, 66.5, 54.8, 46.1, 43.8; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃BrFN₆OS 505.0821; encontrado 505.0821.

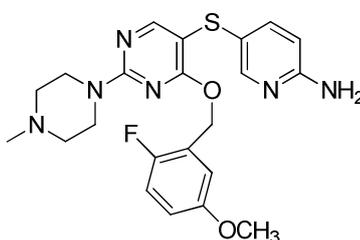
15



156

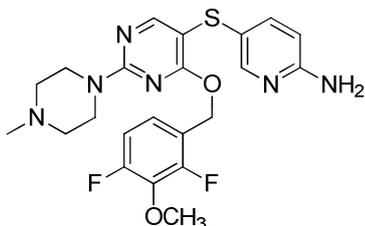
5-((4-((4-Fluoro-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [156]. 156 se obtuvo con un rendimiento del 68% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.49 (s a, 2H), 3.84 (m, 4H), 2.48-2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃F₄N₆OS 495.1590; encontrado 495.1577.

25



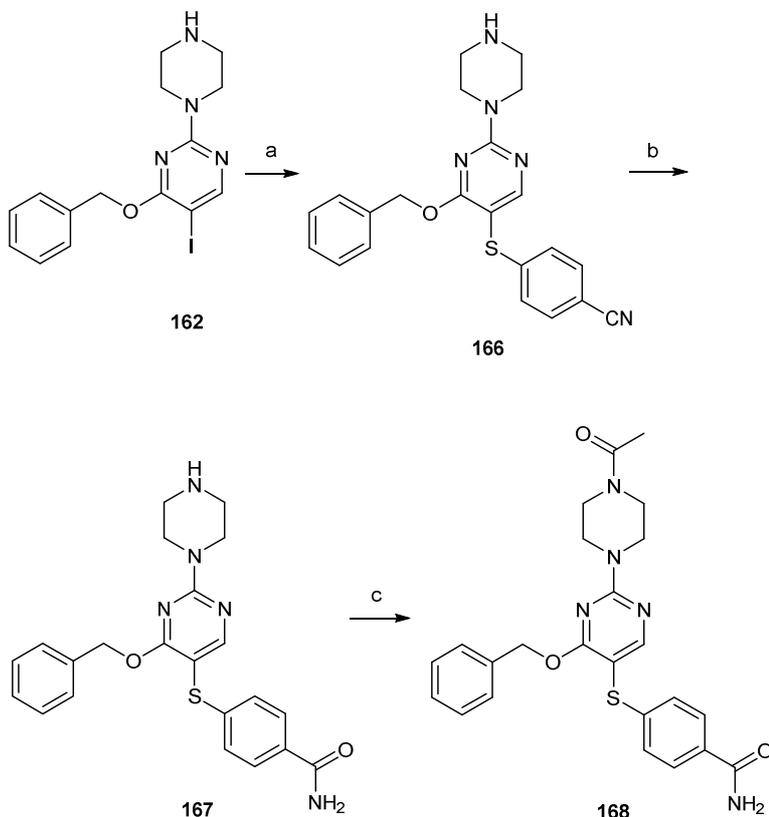
157

- 5 **5-((4-((2-Fluoro-5-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [157].** **157** se obtuvo con un rendimiento del 96% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.48 (s a, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.45-2.47 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 162.8, 161.1, 157.8, 155.9, 151.4, 141.8, 124.6, 120.7, 116.0, 115.9, 114.9, 114.3, 109.0, 103.3, 61.7, 56.0, 54.9, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ 457.1822; encontrado 457.1817.

**158**

- 10 **5-((4-((2,4-Difluoro-3-metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [158].** **158** se obtuvo con un rendimiento del 95% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.80-6.91 (m, 2H), 6.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.49 (s a, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 2.49-2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 475.1728; encontrado 475.1718.

- 15 Ejemplo 19

**Esquema 23.** Síntesis de **166-168**.

Reactivos y condiciones: a. 4-mercaptobenzonitrilo, CuI , neocuproína, K_2CO_3 , DMF, 120°C , 20 h; b. KOH , $t\text{-BuOH}$, 80°C , 1 h; c. anhídrido acético, DMAP, 110°C durante 2 h.

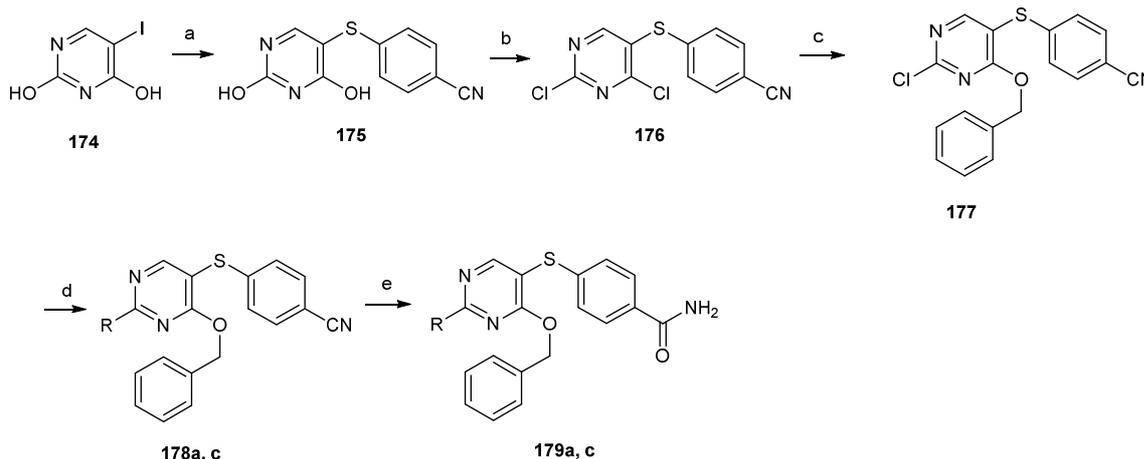
- 20 **4-((4-(Benciloxi)-2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [166].** Una mezcla de **162** (75 mg, 0.189 mmol), K_2CO_3 (52.2 mg, 0.378 mmol), neocuproína (11.8 mg, 0.0567 mmol), CuI (10.8 mg, 0.0567 mmol) and 4-mercaptobenzonitrilo (31.9 mg, 0.236 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 120°C durante 20 h. El disolvente se eliminó

a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 24.6 mg (32%) de **166**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.74-3.80 (m, 4H), 2.84-2.89 (m, 4H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.6, 165.1, 161.8, 145.7, 136.3, 132.1, 128.4, 128.0, 127.5, 126.1, 119.0, 108.2, 96.7, 67.8, 45.9, 45.2; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂N₅O₅S, 404.1545; encontrado 404.1537.

4-((4-(Benciloxi)-2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [167]. Una mezcla de **166** (18.5 mg, 0.0458 mmol) y KOH (56.5 mg, 1.01 mmol) en *t*-BuOH (500 μl) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 15 mg (78%) de **167**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.10-7.16 (m, 4H), 5.97 (s a, 1H), 5.80 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80-3.87 (m, 4H), 2.90-2.97 (m, 4H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.6, 164.9, 161.7, 143.7, 136.4, 129.9, 128.3, 127.8, 127.7, 127.4, 126.1, 97.9, 67.8, 45.9, 45.1; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₄N₅O₂S, 422.1651; encontrado 422.1644.

4-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-4-(benciloxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [168]. Una solución de **167** (10 mg, 0.023 mmol) and DMAP (0.001 mmol, 2 mg) en 2 ml de anhídrido acético se agitó a 110 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: hexano: EtOAc: MeOH-NH₃ (7 N), 4:4:2:1) para dar 6.8 mg (61%) de **168**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.05-7.07 (m, 4H), 5.95 (s a, 1H), 5.75 (s a, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.09 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.3, 168.7, 168.6, 164.8, 161.5, 143.3, 136.2, 130.0, 128.4, 127.9, 127.8, 127.3, 126.2, 99.0, 68.0, 45.9, 43.7, 41.1. HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆N₅O₂S, 464.1721; encontrado 464.1728.

Ejemplo 20



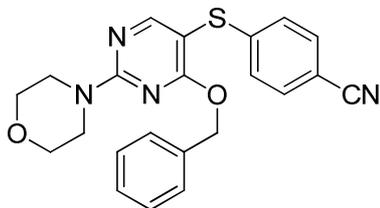
Esquema 25. Síntesis de 179a y c.

Reactivos y condiciones: a. 4-mercaptobenzonitrilo, tioxeno-2-carboxilato de cobre(I), K₂CO₃, DMF, 130 °C, 16 h; b. POCl₃, DIEA, 100°C, 1 h; c. BnOH, KOH, 18-crown-6, ta, 12 h, tolueno; d. amina, DMF, 90 °C, 2 h; e. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

4-((2,4-Dihidroxipirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [175]. Una mezcla de 5-iodopirimidina-2,4-diol **174** (1 g, 4.2 mmol), 4-mercaptobenzonitrilo (0.68 g, 5.04 mmol) y K₂CO₃ (1.74 g, 12.6 mmol) en DMF (30 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió (I)tioxeno-2-carboxilato de cobre(II) (0.32 g, 1.68 mmol) se añadió y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: CH₃OH: CH₃COOH, 25:1:0.3) para dar 0.65 g (63%) de **175**. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162.6, 151.6, 150.8, 144.9, 132.4, 125.7, 118.8, 107.2, 99.1; HRMS (ESI) *m/z* [M-H]⁺ calculado para C₁₁H₆N₃O₂S, 244.0181; encontrado 244.0178.

4-((2,4-Dicloropirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [176]. A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía 0.65 g (2.65 mmol) de **175** se añadió 12.1 ml de POCl₃ (20.34 g, 132.65 mmol) con agitación. A esta mezcla se añadieron 1.15 ml de DIEA (0.85 g, 6.63 mmol) se lentamente, y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del POCl₃, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ sólido hasta pH ~ 9. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 75 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc, 80:20) para dar como resultado 0.56 g (86%) de **176**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 163.5, 161.9, 159.9, 137.9, 133.5, 131.1, 128.8, 118.0, 112.5; MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 282.1.

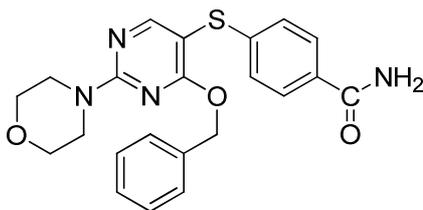
- 5 **4-((4-(Benciloxi)-2-cloropirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [177]**. A **176** (0.16 g, 0.57 mmol) disuelto en tolueno (10 ml) se añadió alcohol bencilico (59 μ l, 61.5 mg, 0.57 mmol). Se añadió KOH (32 mg, 0.57 mmol) seguido por 18-corona-6 (7.5 mg, 0.03 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo al que se añadieron 50 ml de EtOAc. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con HCl 0.1 N (30 ml) seguido por H₂O (2 x 30 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc, 90:10 to 80:20) para dar como resultado 67 mg (34 %) de **177**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 354.2.

**178a**

- 10 **4-((4-(Benciloxi)-2-morfolinopirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [178a]**. A **177** (15.0 mg, 0.039 mmol) se añadió morfolina (4.1 mg, 0.047 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 75:25) para dar como resultado 7.8 mg (45%) de **178a**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 405.5.

**178c**

- 15 **(S)-4-((4-(Benciloxi)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [178c]**. A **177** (10.0 mg, 0.028 mmol) se añadió (*S*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (3.9 mg, 0.034 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 5.8 mg (48%) de **178c**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 432.3.



20

179a

- 25 **4-((4-((4-(Benciloxi)-2-morfolinopirimidin-5-il)tio)benzamida [179a]**. Una mezcla de **178a** (7.8 mg, 0.019 mmol) y KOH (23.8 mg, 0.425 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 75:25, dos veces) para dar como resultado 4.7 mg (59%) de **179a**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17-7.19 (m, 3H), 7.04-7.06 (m, 4H), 5.91 (s a, 1H), 5.51 (s a, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.76-3.79 (m, 4H), 3.69-3.70 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 168.8, 165.1, 161.9, 143.8, 136.5, 130.1, 128.6, 128.1, 127.9, 127.6, 126.3, 98.8, 68.1, 66.9, 44.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₃N₄O₃S, 423.1491; encontrado 423.1481.

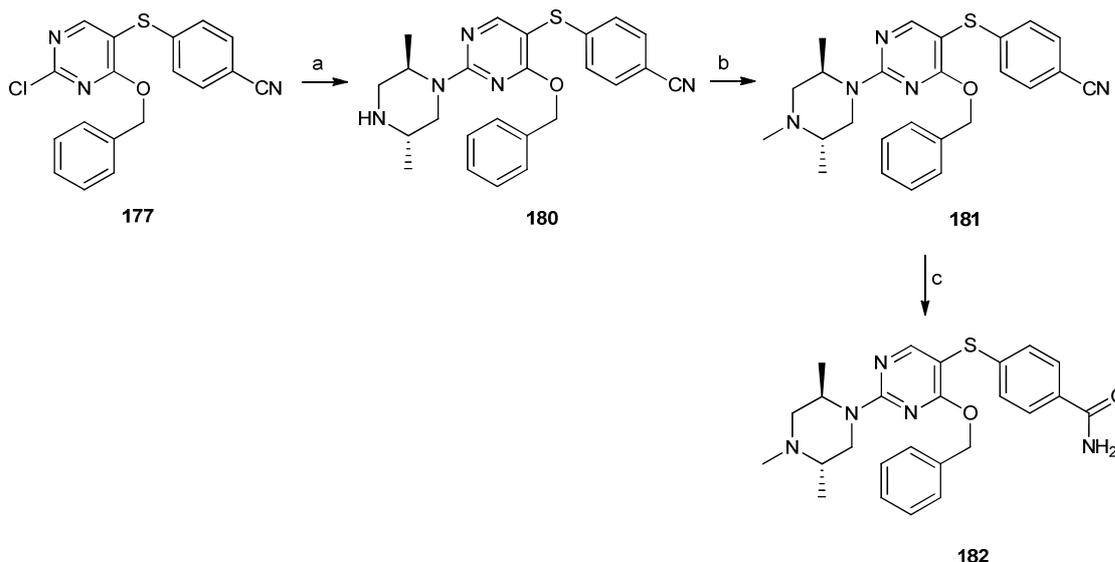


30

179c

(S)-4-((4-(Benciloxi)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida (179c). Una mezcla de **178c** (5.8 mg, 0.014 mmol) y KOH (16.6 mg, 0.30 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 4.1 mg (63%) de **179c**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.11 (*J* = 8.4 Hz, 2H), 5.98 (s a, 1H), 5.58 (s a, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.82-3.98 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.6, 168.5, 164.9, 160.2, 143.9, 136.6, 136.5, 129.7, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 125.8, 97.4, 67.8, 65.4, 51.3, 46.1, 44.4, 30.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈N₅O₂S, 450.1964; encontrado 450.1956.

10 Ejemplo 21

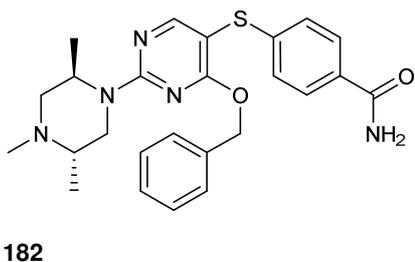


Esquema 26. Síntesis de 182.

Reactivos y condiciones: a. *trans*-2,5-dimetilpiperazina, Et₃N, DMF, 90 °C, 2 h; b. formaldehído, NaBH₃CN, NaOAc, MeOH, 50 °C, 5 h; c. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

15 **4-((4-(Benciloxi)-2-((2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [180]**. A **177** (20 mg, 0.056 mmol) se añadió *trans*-2,5-dimetilpiperazina (8 mg, 0.0672 mmol) y Et₃N (15 µl, 0.11 mmol) en DMF (3 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 20 mg (82%) de **180**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.10-7.16 (m, 4H), 5.41 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.29-3.39 (m, 3H), 2.64 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (*m/z*): [M+H]⁺ 432.0.

25 **4-((4-(Benciloxi)-2-((2*R*,5*S*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [181]**. A una solución de **180** (20 mg, 0.046 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió formalina (20 µl, 0.269 mmol), acetato de sodio (20 mg, 0.244 mmol) y cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0.095 mmol) y se calentó a 50 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 16 mg (77%) de **181**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 446.4.

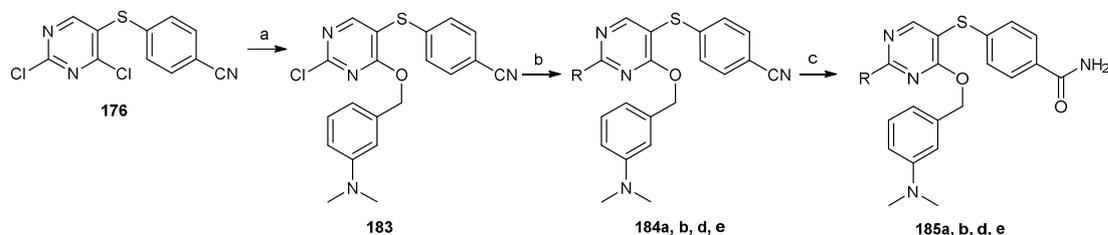


182

30 **4-((4-(Benciloxi)-2-((2*R*,5*S*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [182]**. Una mezcla de **181** (16 mg, 0.036 mmol) y KOH (40 mg, 0.71 mmol) en *t*-BuOH (3 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) para dar como resultado 9 mg (54%) de **182**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 3H), 7.06-7.08 (m, 4H),

5.95 (s a, 1H), 5.62 (s a, 1H), 5.33 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.35 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.74 (dd, $J = 12.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 168.6, 165.0, 162.1, 143.8, 136.5, 129.8, 128.3, 127.8, 127.7, 127.3, 126.0, 97.4, 67.7, 54.3, 52.0, 46.9, 44.0, 42.8, 15.7, 7.8; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 464.2120; encontrado 464.2104.

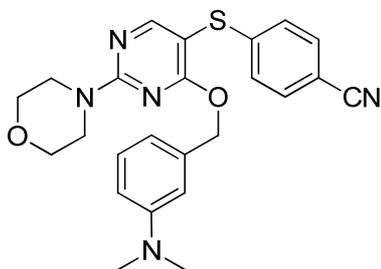
Ejemplo 22



Esquema 27. Síntesis de 185a, b, d y e.

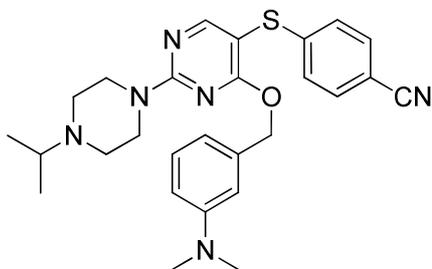
Reactivos y condiciones: a. 3-dimetilaminoalcohol bencílico, KOH, 18-corona-6, tolueno, ta, 12 h; b. amina, DMF, 90 °C, 2 h; c. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

4-((2-Cloro-4-((3-(dimetilamino)benzil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [183]. A 176 (0.26 g, 0.935 mmol) disuelto en tolueno (12 ml) se añadió alcohol 3-dimetilaminobencílico (134 μl , 141.0 mg, 0.935 mmol). Se añadió KOH (78 mg, 1.4 mmol) seguido por 18-corona-6 (12 mg, 0.047 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo al que se añadieron 100 ml de EtOAc. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con HCl 0.1 N (50 ml) seguido por H_2O (2 x 50 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc, 90:10 to 80:20) para dar como resultado 0.11 g (30 %) de 183. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.61 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.84 (s, 6H); MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.2.



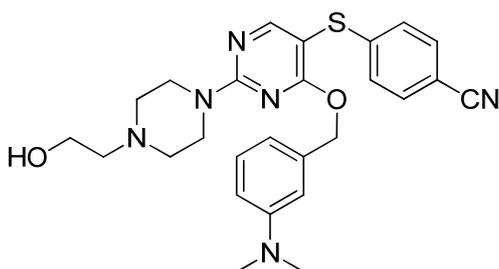
184a

4-((4-((3-(Dimetilamino)benzil)oxi)-2-morfolinopirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [184a]. A 183 (10.0 mg, 0.0252 mmol) se añadió morfolina (2.64 mg, 0.0303 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 7:3) para dar como resultado 6.2 mg (64%) de 184a. MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.3.



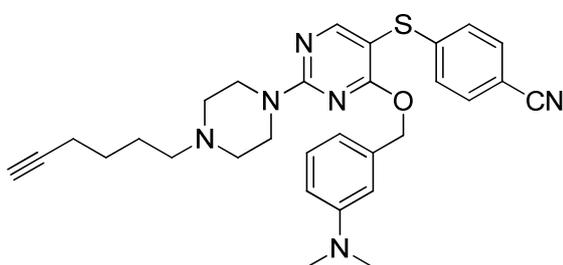
184b

4-((4-((3-(Dimetilamino)benzil)oxi)-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [184b]. A 183 (10.0 mg, 0.0252 mmol) se añadió N-isopropilpiperazina (4.2 mg, 0.033 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.4.



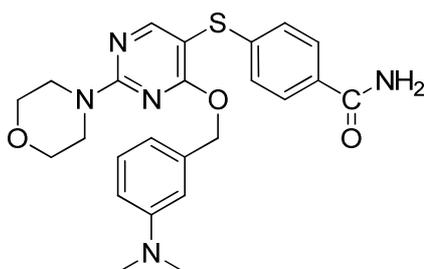
184d

5 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [184d].** A **183** (10.0 mg, 0.0252 mmol) se añadió 2-(piperazin-1-il)etanol (4.3 mg, 0.033 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 491.4.



184e

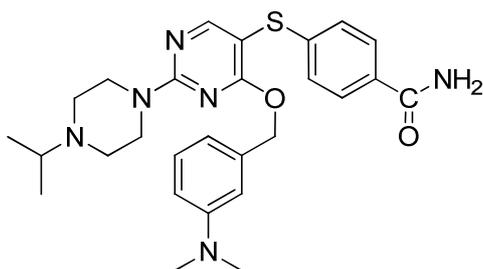
10 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-(hex-5-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [184e].** A **183** (10.0 mg, 0.0252 mmol) se añadió 1-(hex-5-in-1-il)piperazina (5.5 mg, 0.033 mmol) y Et₃N (100 µl) en DMF (2 ml) y se agitó a ta durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.50-6.56 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 2.84 (s, 6H), 2.52 (m, 4H), 2.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (td, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H); MS (*m/z*): [M+H]⁺ 527.1.



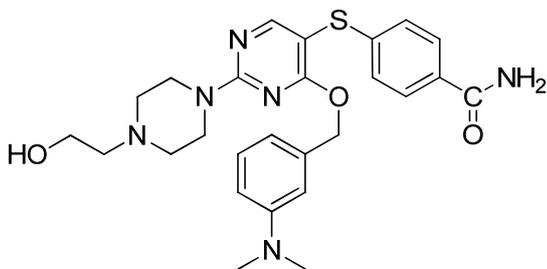
185a

20 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-morfolinopirimidin-5-il)tio)benzamida [185a].** Una mezcla de **184a** (6.2 mg, 0.014 mmol) y KOH (17.1 mg, 0.305 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 1:1) para dar como resultado 4.1 mg (63%) de **185a**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (s a, 1H), 5.49 (s a, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.78-3.79 (m, 4H), 3.69-3.71 (m, 4H), 2.75 (s, 6H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 168.6, 164.9, 161.8, 150.6, 143.6, 137.1, 129.7, 129.0, 127.7, 125.7, 115.7, 112.1, 111.6, 98.2, 68.4, 66.7, 44.4, 40.5; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₅N₅O₃S, 466.1913; encontrado 466.1901.

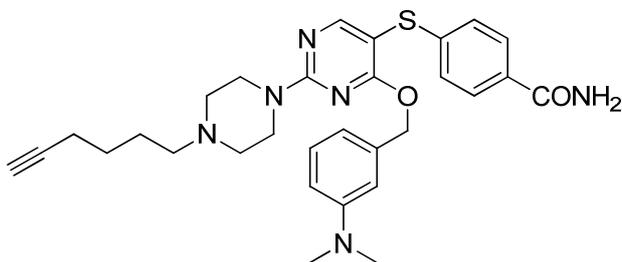
25

**185b**

5 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [185b].** Una mezcla de **184b** y KOH (31.0 mg, 0.055 mmol) en *t*-BuOH (1.5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 9.2 mg (72%) de **185b**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 6.55 (dd, *J* = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.95 (s a, 1H), 5.47 (s a, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.82-3.84 (m, 4H), 2.74 (s, 6H), 2.66-2.70 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 168.8, 164.9, 161.6, 150.6, 143.8, 137.1, 129.7, 128.9, 127.7, 125.7, 115.8, 112.1, 111.7, 97.6, 68.3, 54.7, 48.5, 44.2, 40.5, 18.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₅N₆O₂S, 507.2542; encontrado 507.2543.

**185d**

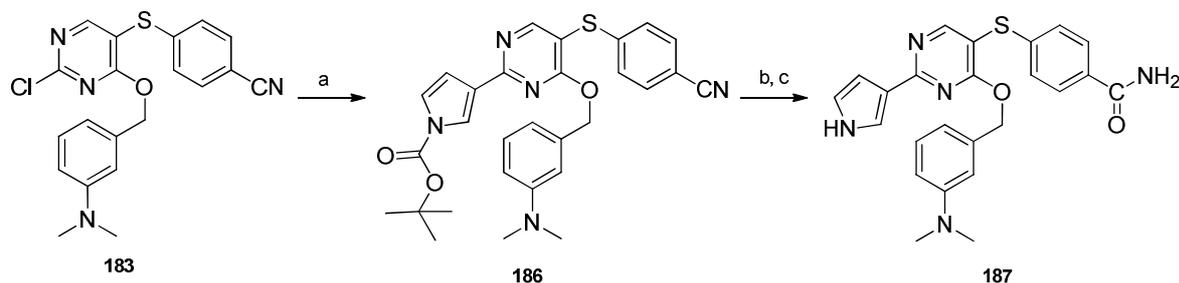
15 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [185d].** Una mezcla de **184d** y KOH (31.0 mg, 0.055 mmol) en *t*-BuOH (1.5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 10.2 mg (80%) de **185d**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.56 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.83-3.84 (m, 4H), 3.62-3.63 (m, 4H), 2.74 (s, 6H), 2.53-2.57 (m, 6H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 168.9, 164.9, 161.6, 150.6, 143.7, 137.1, 129.7, 128.9, 127.7, 125.7, 115.8, 112.2, 111.7, 97.9, 68.4, 59.6, 57.7, 43.8, 40.5; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₃N₆O₃S, 509.2335; encontrado 509.2336.

**185e**

25 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-(hex-5-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [185e].** Una mezcla de **184e** (12 mg, 0.023 mmol) y KOH (28 mg, 0.5 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 5.7 mg (46%) de **185e**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.09 (s a, 1H), 5.68 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.53 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.25 (td, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 165.0, 161.6, 150.5, 143.8, 137.1, 129.5, 129.0, 127.7, 125.5, 115.8, 112.0, 111.6, 97.4, 84.2, 68.6, 68.2, 58.0, 52.9, 43.8, 40.5, 26.3, 25.8, 18.3; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₇N₆O₂S 545.2699; encontrado 545.2701.

30

Ejemplo 23



Esquema 28. Síntesis de 187.

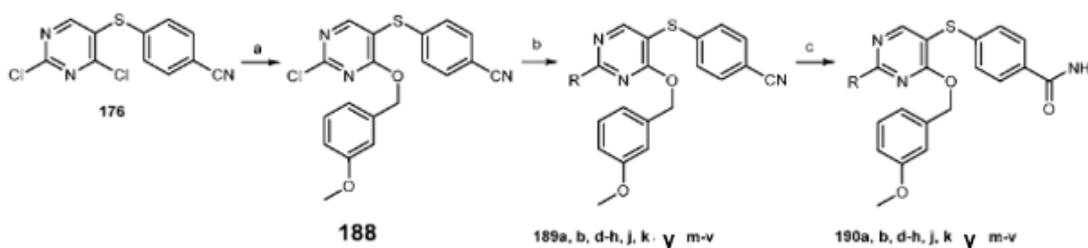
Reactivos y condiciones: a. 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo, NaHCO₃, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF, H₂O, 90 °C, 16 h; b. TFA, CH₂Cl₂, ta, 20 h; c. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

3-(5-((4-cianofenil)tio)-4-((3-(dimetilamino)encil)oxi)pirimidin-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo [186].

A una solución de **183** (20 mg, 0.038 mmol) en DMF (2 ml) en un matraz de fondo redondo, se añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (18.0 mg, 0.076 mmol) seguido por NaHCO₃ (9.5 mg, 0.113 mmol). A continuación se aplicó vacío a la mezcla de reacción seguido por rellenado del matraz con argón. Este ciclo de vacío-argón se realizó dos veces más. A continuación se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (5.3 mg, 0.0076 mmol), y 0.1 ml de H₂O destilada desgasificada a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se sometió a continuación a un ciclo de vacío-argón dos veces más y se calentó a 90 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CCF preparativa (hexano: EtOAc, 8:2) para dar 10 mg (71%) de **186**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 528.1.

4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(1H-pirrol-3-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [187]. A **186** (10 mg, 0.019 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió 140 µl de TFA y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el residuo (MS (*m/z*): [M+H]⁺ 428.20) y *t*-BuOH (1 mL) se añadió seguido por KOH (20 mg, 0.36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 5.3 mg (61%) de **187**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.97-6.98 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.84 (s, 6H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 168.9, 167.9, 163.6, 162.6, 150.6, 141.4, 136.8, 129.1, 127.8, 127.1, 123.9, 121.5, 119.2, 116.4, 112.4, 112.3, 108.9, 108.5, 68.7, 40.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄N₅O₂S, 446.1651; encontrado 446.1647.

Ejemplo 24

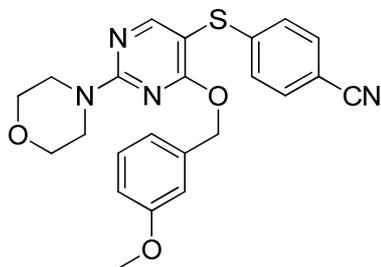


Esquema 29. Síntesis de 190a, b, d-h, j, k, y m-v.

Reactivos y condiciones: a. alcohol 3-metoxibencilico, KOH, 18-corona-6, tolueno, ta, 12 h; b. amina, Et₃N, DMF, 90 °C, 2 h; c. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

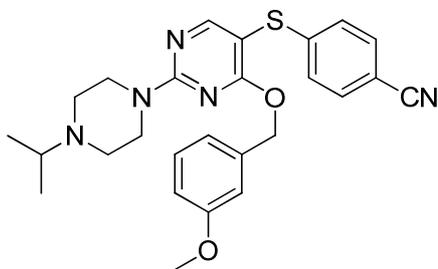
4-((2-Cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [188]. A **176** (0.3 g, 1.07 mmol) disuelto en tolueno (18 ml) se añadió alcohol 3-metoxibencilico (133 µl, 147.3 mg, 1.07 mmol). Se añadió KOH (68 mg, 1.28 mmol) seguido por 18-corona-6 (14.1 mg, 0.054 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 12 h. A continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo al que se añadieron 120 ml de EtOAc. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con HCl 0.1 N (60 ml) seguido por H₂O (2 x 60 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc, 90:10 to 80:20) para dar como resultado 0.13 g (32 %) de **188**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H),

5.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 162.7, 160.8, 159.7, 140.7, 135.9, 132.7, 129.7, 128.8, 120.6, 118.5, 114.4, 113.7, 113.4, 110.4, 69.9, 55.3. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.2.



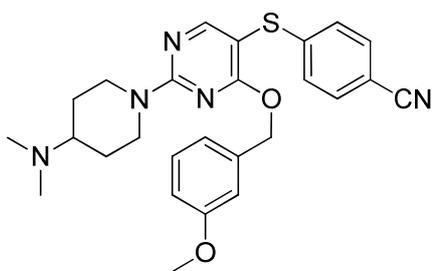
189a

- 5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-morfolinopirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [189a]**. A **188** (10.0 mg, 0.026 mmol) se añadió morfolina (2.7 mg, 0.031 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.37.



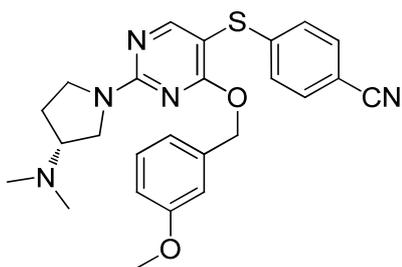
189b

- 10 **4-((2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [189b]**. A **188** (10.0 mg, 0.026 mmol) se añadió N-isopropilpiperazina (4.0 mg, 0.031 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.2.



- 15 **189d**

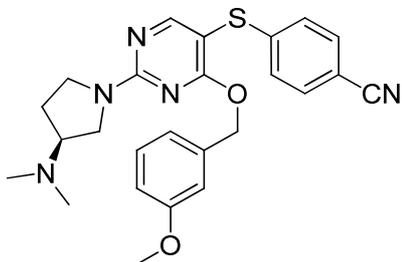
4-((2-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [189d]. A **188** (9.0 mg, 0.023 mmol) se añadió N,N-dimetilpiperidin-4-amina (3.9 mg, 0.03 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.2.



- 20

189e

(R)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [189e]. A **188** (9.0 mg, 0.023 mmol) se añadió (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (3.4 mg, 0.03 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 9.7 mg (89%) de **189e**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 462.1.

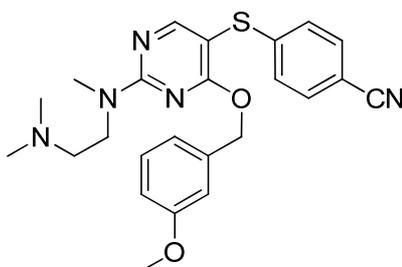


5

189f

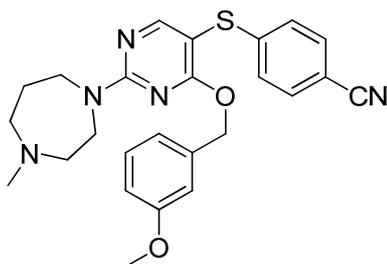
(S)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [189f]. A **188** (9.0 mg, 0.023 mmol) se añadió (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (3.4 mg, 0.03 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 9.5 mg (88%) de **189f**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 462.2.

10

**189g**

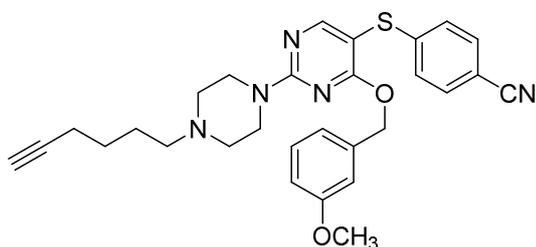
4-((2-(2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [189g]. A **188** (9.0 mg, 0.023 mmol) se añadió *N*¹,*N*¹,*N*²-trimetiletano-1,2-diamina (3.1 mg, 0.03 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 7 mg (66%) de **189g**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 450.2.

15

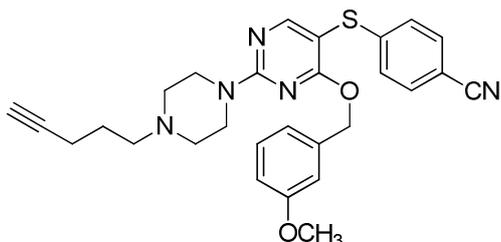
**189h**

4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [189h]. A **188** (9.0 mg, 0.023 mmol) se añadió 1-metil-1,4-diazepane (3.9 mg, 0.03 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 10.1 mg (93%) de **189h**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 462.1.

20

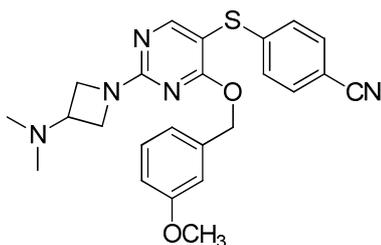
**189j**

5 **4-((2-(4-(Hex-5-in-1-il)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzocnitrilo [189j].** A **188** (20 mg, 0.0521 mmol) se añadió 1-(hex-5-in-1-il)piperazina (17.3 mg, 0.104 mmol) y Et₃N (100 µl, 0.72 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó a ta durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 24.6 mg (92%) de **189j**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.79-3.81 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 4H), 2.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.17 (td, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.89 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.52 (m, 2H); MS (*m/z*): [M+H]⁺ 514.3.



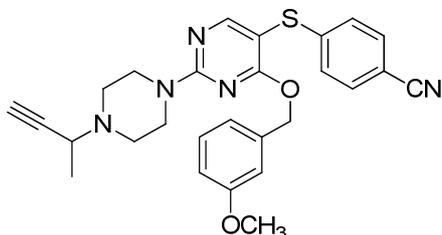
10 **189k**

4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(pent-4-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzocnitrilo [189k]. A **188** (15 mg, 0.039 mmol) se añadió 1-(pent-4-in-1-il)piperazina (7.6 mg, 0.05 mmol) y Et₃N (10 µl, 0.072 mmol) en DMF (3 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 30:1) para dar como resultado 18 mg (92%) de **189k**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 500.3.



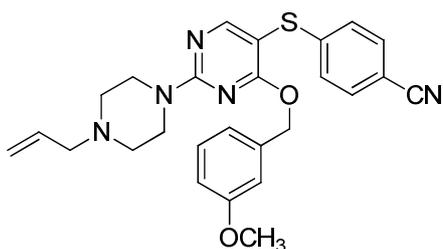
15 **189m**

20 **4-((2-(3-(Dimetilamino)azetidín-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzocnitrilo [189m].** A **188** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió N,N-dimetilazetidín-3-amina (13 mg, 0.13 mmol) y Et₃N (20 µl, 0.144 mmol) en DMF (3 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 30:1) para dar como resultado **189m** con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.2, 2.4, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.12 (dd, *J* = 9.4, 8.5 Hz, 2H), 3.96 (dd, *J* = 9.4, 7.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (quintuplete, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 448.0.



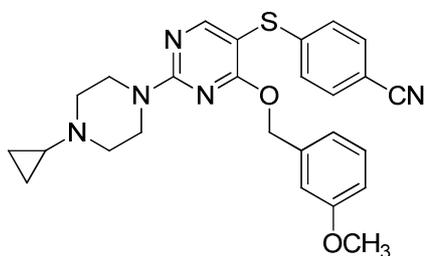
25 **189n**

30 **4-((2-(4-(But-3-in-2-il)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzocnitrilo [189n].** A **188** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió 1-(but-3-in-2-il)piperazina (18 mg, 0.13 mmol) y Et₃N (200 µl, 1.44 mmol) en DMF (3 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 30:1) para dar como resultado 12 mg (94%) de **189n**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.3, 2.4, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.60 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 2H), 2.53-2.57 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 486.3.



189o

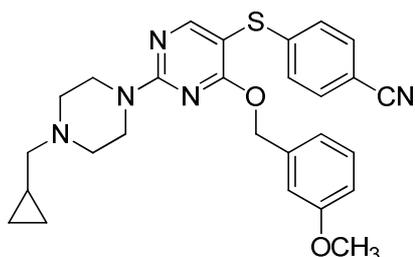
5 **4-((2-(4-Alilpiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [189o].** To **188** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió 1-alilpiperazina (16.4 mg, 0.13 mmol) y Et₃N (200 µl, 1.44 mmol) en DMF (3 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 30:1) para dar como resultado 11 mg (89%) de **189o**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.86-5.93 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.17-5.22 (m, 2H), 3.88-3.90 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.50-2.53 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 474.1.



10

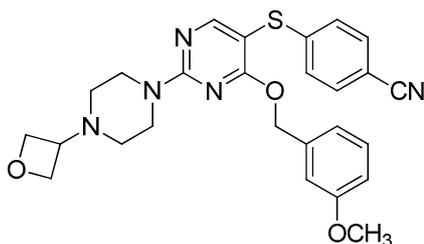
189p

15 **4-((2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio) benzonitrilo [189p].** A **188** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina (26 mg, 0.130 mmol), DMF (1 ml) y Et₃N (50 µl, 0.358 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 1:1) para dar como resultado 12 mg (97%) de **189p**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 474.2.



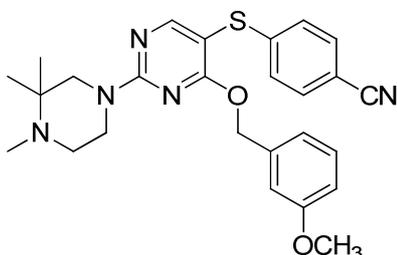
189q

20 **4-((2-(4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [189q].** A **188** (10 mg, 0.026 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 1-(ciclopropilmetil)piperazina (19.3 µl, 0.130 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 9.6 mg (76%) de **189q**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 488.3.

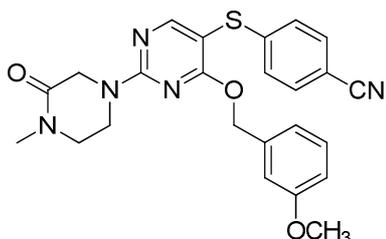


189r

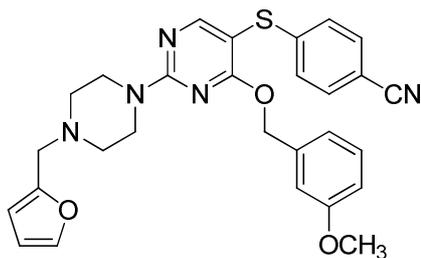
- 5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio) benzonitrilo [189r].** A **188** (14 mg, 0.036 mmol) en DMF (1 ml) se añadió ditrifluoroacetato de 1-(oxetan-3-il)piperazina (184 mg, 0.50 mmol), y finalmente Et₃N (50 µl, 0.358 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 40:1) para dar como resultado 10 mg (57%) de **189r**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 490.0.

**189s**

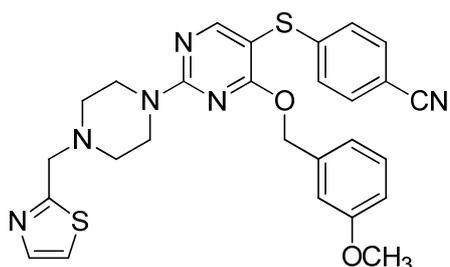
- 10 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio) benzonitrilo [189s].** A **188** (10 mg, 0.026 mmol), 1,2,2-trimetilpiperazina (67 mg, 0.52 mmol) se añadió DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 7.4 mg (60%) de **189s**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 476.2.

**189t**

- 15 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio) benzonitrilo [189t].** A **188** (10 mg, 0.026 mmol) en DMF (800 µl) se añadió 1-metilpiperazin-2-ona (14.8 mg, 0.130 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 10 mg (83%) de **189t**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 462.1.

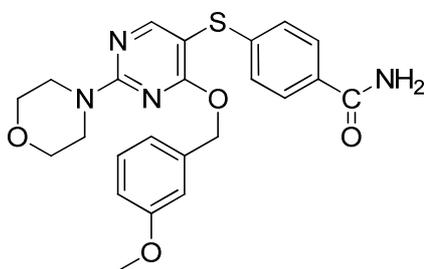
**189u**

- 20 **4-((2-(4-(Furan-2-ilmetil)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [189u].** A **188** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió ditrifluoroacetato de 1-(furan-2-ilmetil)piperazina (36.4 mg, 0.092 mmol), DMF (1 ml) y Et₃N (50 µl, 0.358 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 1:1) para dar como resultado 10 mg (75%) de **189u**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 514.3.



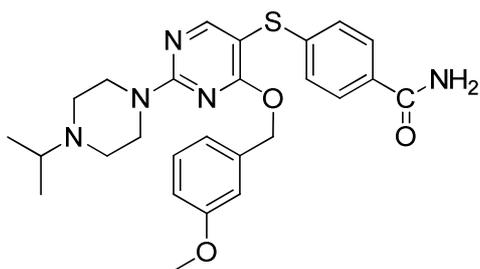
189v

5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [189v].** A **188** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió ditrifluoroacetato de 2-(piperidin-4-ilmetil)tiazol (38.6 mg, 0.094 mmol), DMF (1 ml), y Et₃N (50 μ l, 0.358 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 1:1) para dar como resultado 12 mg (87%) de **189v**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 531.1.



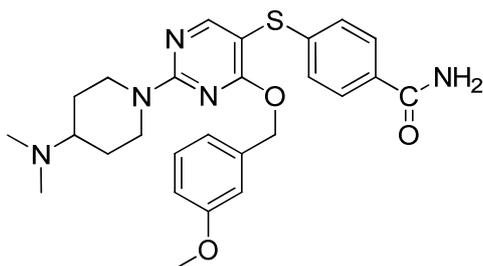
190a

10 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-morfolinopirimidin-5-il)tio)benzamida [190a].** Una mezcla del compuesto intermedio **189a** (11 mg, 0.025 mmol) y KOH (32.0 mg, 0.057 mmol) en *t*-BuOH (1.5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 9.4 mg (80%) de **190a**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.06 (s a, 1H), 5.68 (s a, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.83-3.85 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 3.68 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.6, 164.8, 161.7, 159.5, 143.4, 137.8, 129.9, 129.4, 127.7, 125.9, 119.7, 113.2, 113.1, 98.4, 67.7, 66.7, 55.2, 44.3; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₅N₄O₄S, 453.1597; encontrado 453.1599.



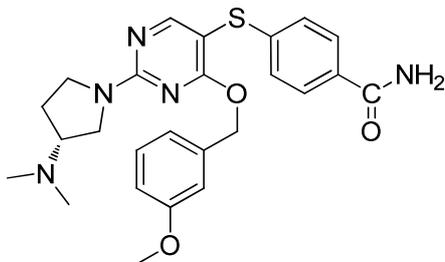
190b

20 **4-((2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190b].** Una mezcla de **189b** y KOH (32.0 mg, 0.057 mmol) en *t*-BuOH (1.5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.1 mg (64%) de **190b**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.63 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.87-3.88 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.75 (septet, *J* = 6.4, 1H), 2.57-2.59 (m, 4H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.0, 168.8, 165.2, 161.8, 159.7, 143.9, 138.1, 130.1, 129.5, 127.9, 126.0, 119.9, 113.5, 113.3, 97.7, 67.8, 55.4, 54.8, 48.6, 44.5, 18.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂N₅O₃S, 494.2226; encontrado 494.2215.



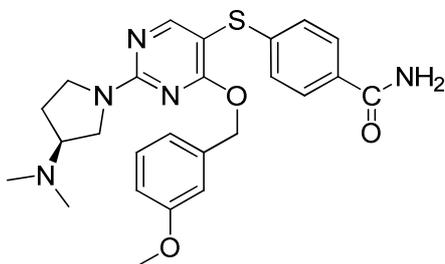
190d

4-((2-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190d]. Una mezcla del compuesto intermedio **189d** y KOH (26.0 mg, 0.046 mmol) en *t*-BuOH (1.5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH-NH₃ (7 N), 20:1 x 2) para dar como resultado 5.3 mg (53%) de **190d**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.57 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.93-1.95 (m, 2H), 1.43-1.49 (m, 2H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.2, 168.6, 164.9, 161.4, 159.5, 143.6, 137.9, 129.8, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 97.6, 67.6, 62.5, 55.1, 43.4, 41.3, 27.8; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₂N₅O₃S, 494.2226; encontrado 494.2232.



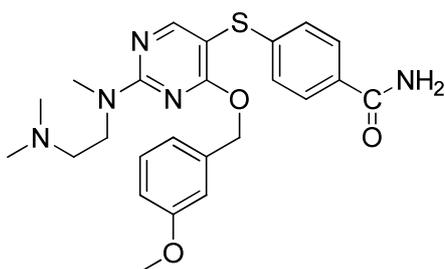
190e

(*R*)-4-((2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190e]. Una mezcla de **189e** (9.7 mg, 0.021 mmol) y KOH (24.0 mg, 0.42 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 7.0 mg (70%) de **190e**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.61 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.5, 164.9, 160.2, 159.5, 143.8, 138.2, 129.8, 129.3, 127.7, 125.7, 119.9, 113.3, 113.2, 97.3, 67.6, 65.4, 55.2, 51.3, 46.1, 44.4, 30.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀N₅O₃S, 480.2069; encontrado 480.2079.



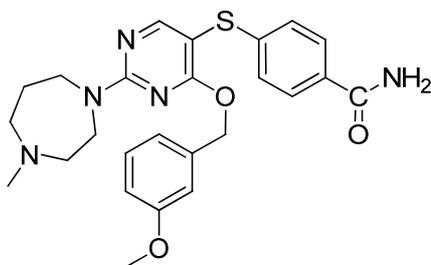
190f

(*S*)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190f]. Una mezcla de **189f** (9.5 mg, 0.021 mmol) y KOH (24.0 mg, 0.42 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 6.4 mg (64%) de **190f**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.06 (s a, 1H), 5.63 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.84-3.96 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.24 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.4, 164.9, 160.2, 159.5, 143.8, 138.2, 129.8, 129.3, 127.7, 125.7, 119.9, 113.3, 113.2, 97.3, 67.6, 65.5, 55.1, 51.3, 46.1, 44.4, 30.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀N₅O₃S, 480.2069; encontrado 480.2063.



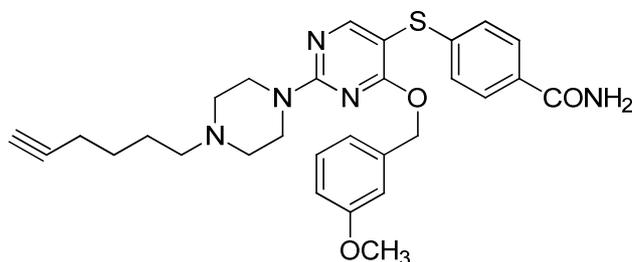
190g

5 **4-((2-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-(3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190g].** Una mezcla de **189g** (7.0 mg, 0.018 mmol) y KOH (22.5 mg, 0.40 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1 después 15:1) para dar como resultado 4.7 mg (64%) de **190g**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.07 (s a, 1H), 5.62 (s a, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.63-2.84 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 168.7, 165.0, 162.2, 159.8, 143.8, 138.2, 130.1, 129.6, 127.9, 126.1, 119.4, 113.3, 113.2, 97.9, 67.7, 56.1, 55.4, 45.4, 45.0, 36.2; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀N₅O₃S, 468.2069; encontrado 468.2074.



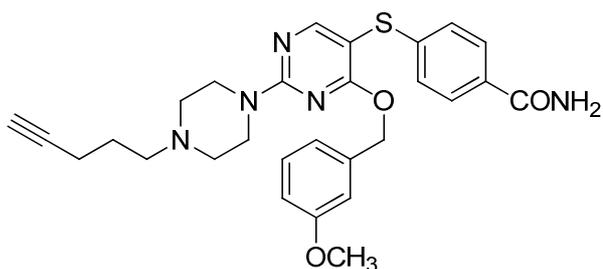
190h

15 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190h].** Una mezcla de **189h** (10.1 mg, 0.022 mmol) y KOH (24.5 mg, 0.44 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1 then 15:1) para dar como resultado 6.5 mg (62%) de **190h**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.73-3.81 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.16-3.17 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 169.8, 166.4, 163.1, 160.9, 144.4, 139.8, 131.7, 130.7, 129.3, 126.5, 120.9, 114.5, 114.1, 98.2, 68.9, 58.5, 57.9, 56.0, 47.3, 47.1, 46.8, 27.8; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀N₅O₃S, 480.2069; encontrado 480.2069.



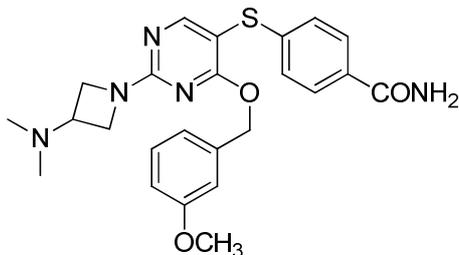
190j

25 **4-((2-(4-(Hex-5-in-1-il)piperazin-1-il)-4-(3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190j].** Una mezcla de **189j** (20 mg, 0.039 mmol) y KOH (48 mg, 0.86 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 17.2 mg (83%) de **190j**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.93 (s a, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.40-2.43 (m, 2H), 2.25 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 168.7, 165.1, 161.7, 159.6, 143.7, 138.0, 130.0, 129.5, 127.9, 125.9, 119.9, 113.4, 113.3, 97.8, 84.4, 68.8, 67.8, 58.2, 55.3, 53.1, 44.0, 26.5, 26.0, 18.5; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₄N₅O₃S 532.2382; encontrado 532.2366.



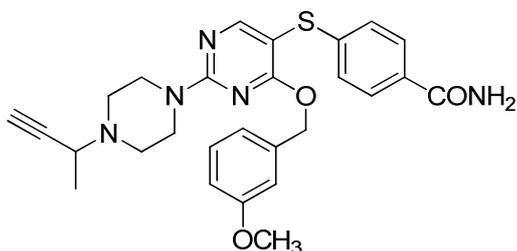
190k

5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(pent-4-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190k].** Una mezcla de **189k** (18 mg, 0.0360 mmol) y KOH (44 mg, 0.792 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 12.4 mg (67%) de **190k**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.68 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.56 (m, 6H), 2.30 (td, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.80 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 168.8, 165.1, 161.8, 159.8, 143.7, 138.1, 130.2, 129.6, 128.0, 126.1, 120.0, 113.5, 113.4, 84.0, 69.0, 67.9, 57.4, 55.4, 53.6, 53.1, 43.9, 16.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₂N₅O₃S 518.2226; encontrado 518.2233.



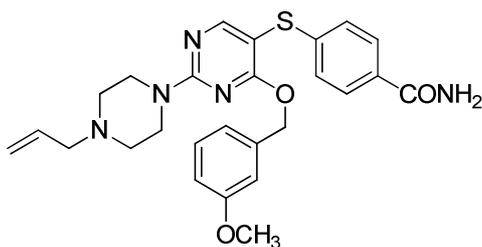
190m

15 **4-((2-(3-(Dimetilamino)azetidín-1-il)-4-(3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190m].** Una mezcla de **189m** (11.5 mg, 0.026 mmol) y KOH (32 mg, 0.57 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 7.1 mg (59%) de **190m**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.74-6.81 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.10 (s a, 1H), 5.71 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.04-4.07 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.28 (s, 6H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ 169.03, 168.98, 165.1, 162.7, 159.7, 143.6, 138.0, 130.1, 129.5, 128.0, 126.0, 120.3, 113.7, 113.5, 98.8, 67.9, 56.0, 55.4, 54.3, 42.0; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈N₅O₃S 466.1913; encontrado 466.1927.



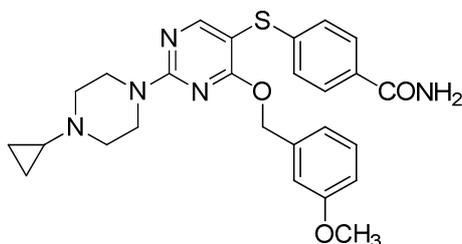
190n

25 **4-((2-(4-(But-3-in-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190n].** Una mezcla de **189n** (12 mg, 0.025 mmol) y KOH (30 mg, 0.54 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.6 mg (68%) de **190n**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.06 (s a, 1H), 5.68 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.85-3.96 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.55-3.61 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 168.6, 164.9, 161.5, 159.5, 143.6, 137.9, 129.9, 129.3, 127.7, 125.8, 119.8, 113.3, 113.1, 97.7, 81.8, 73.1, 67.6, 55.1, 51.8, 48.7, 43.9, 19.1; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₀N₅O₃S 504.2069; encontrado 504.2090.



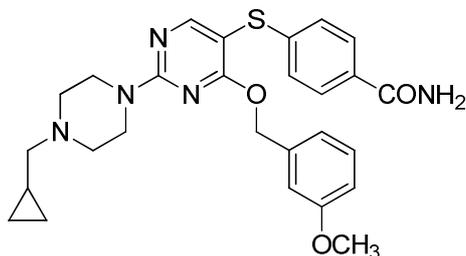
190o

5 **4-((2-(4-Alilpiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190o]**. Una mezcla de **189o** (11 mg, 0.023 mmol) y KOH (28.3 mg, 0.51 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 10.2 mg (90%) de **190o**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 5.74 (s a, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.19-5.24 (m, 2H), 3.87-3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.51-2.53 (m, 4H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 168.6, 164.9, 161.6, 159.6, 143.6, 137.9, 134.6, 130.0, 129.3, 127.7, 125.9, 119.8, 118.5, 113.3, 113.1, 97.8, 67.6, 61.8, 55.2, 52.8, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₀N₅O₃S 492.2069; encontrado 492.2052.



190p

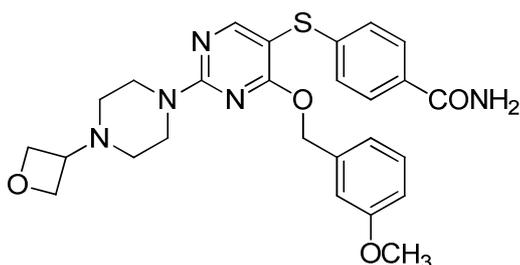
15 **4-((2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio) benzamida [190p]**. Una mezcla de **189p** (12 mg, 0.025 mmol) y KOH (28.4 mg, 0.50 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.2 mg (67%) de **190p**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.57 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 0.48-0.52 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 168.5, 164.9, 161.6, 159.5, 143.6, 137.9, 129.8, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 97.6, 67.6, 55.1, 53.1, 43.9, 38.5, 5.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₀N₅O₃S, 492.2069; encontrado 492.2051.



190q

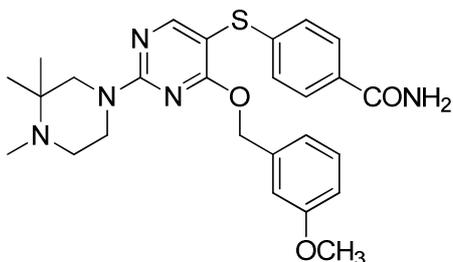
25 **4-((2-(4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190q]**. Una mezcla de **189q** (9.6 mg, 0.0196 mmol) y KOH (22 mg, 0.392 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.0 mg (81%) de **190q**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.03 (s a, 1H), 5.57 (s a, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.15 (m, 2H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 168.5, 164.9, 161.5, 159.5, 143.5, 137.8, 129.8, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 97.7, 67.6, 63.7, 55.1, 52.9, 43.8, 8.2, 4.0; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₂N₅O₃S, 506.2226; encontrado 506.2209.

30



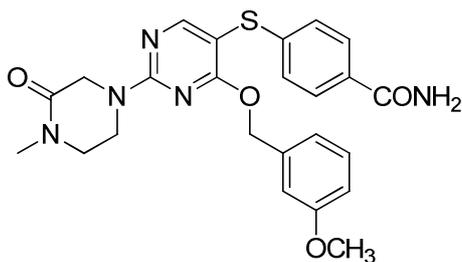
190r

5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190r]**. Una mezcla de **189r** (10 mg, 0.020 mmol) y KOH (22.4 mg, 0.4 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 4.5 mg (44%) de **190r**. ¹H RMN (600 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8.25 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (m, 4H) 3.64 (s, 3H), 3.51-3.55 (m, 1H), 2.42 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, MeOH-*d*₄): δ 171.7, 170.1, 165.9, 162.9, 161.1, 144.6, 139.4, 131.7, 130.4, 129.2, 126.8, 120.6, 114.3, 113.9, 99.8, 76.5, 68.9, 60.3, 55.6, 50.4, 44.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₃₀N₅O₄S, 508.2019; encontrado 508.2014.



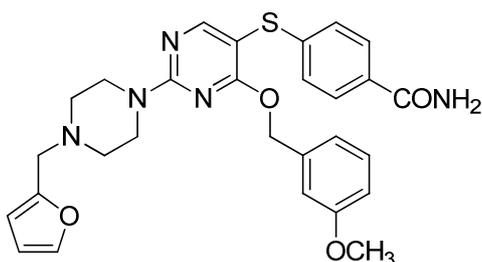
190s

15 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190s]**. Una mezcla de **189s** (7.4 mg, 0.015 mmol) y KOH (16.8 mg, 0.3 mmol) en *t*-BuOH (1.5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N, 15:1) para proporcionar 6.9 mg (93%) de **190s**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 494.1.



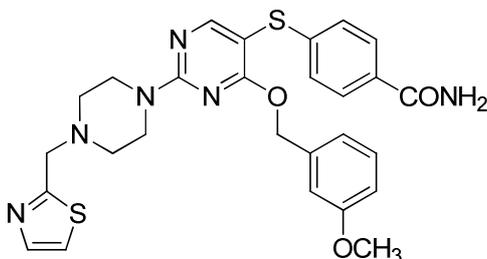
190t

20 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190t]**. Una mezcla de **189t** (10 mg, 0.021 mmol) y KOH (24.2 mg, 0.433 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 45 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para proporcionar 3.0 mg (30%) de **190t**. ¹H RMN (600 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8.30 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H); ¹³C RMN (150 MHz, MeOH-*d*₄): δ 171.6, 170.2, 168.4, 165.9, 162.2, 161.2, 144.3, 139.3, 131.8, 130.4, 129.3, 126.9, 120.6, 114.5, 113.8, 100.9, 69.1, 55.6, 41.7, 34.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆N₅O₄S, 480.1706; encontrado 480.1702.



190u

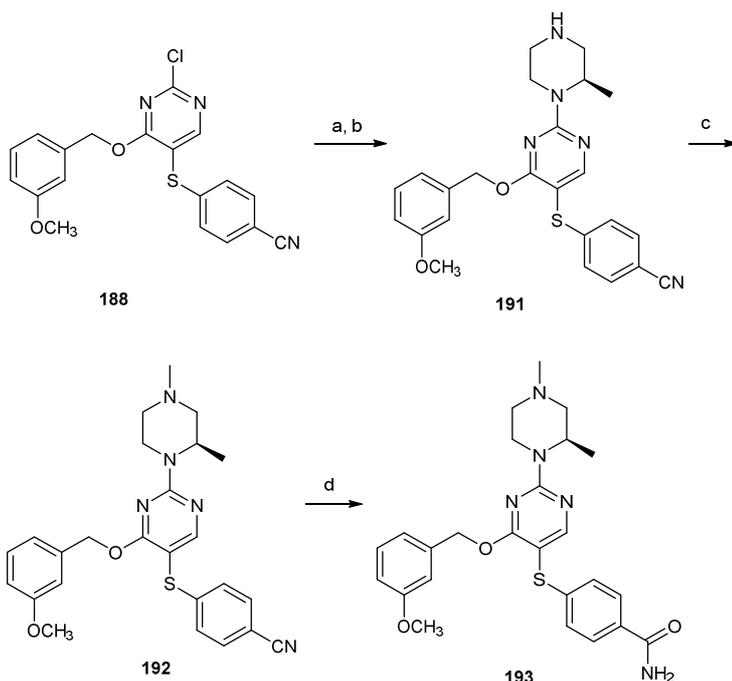
5 **4-((2-(4-(Furan-2-ylmetil)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190u]**. Una mezcla de **189u** (10 mg, 0.0194 mmol) y KOH (22 mg, 0.39 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.8 mg (85%) de **190u**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.03 (s a, 1H), 5.60 (s a, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.54 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 168.5, 164.9, 161.5, 159.5, 143.5, 142.4, 137.8, 129.8, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 110.1, 109.1, 97.7, 67.6, 55.1, 54.8, 52.8, 43.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₀N₅O₄S, 532.2019; encontrado 532.2020.



190v

15 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [190v]**. Una mezcla de **189u** (12 mg, 0.023 mmol) y KOH (25.2 mg, 0.45 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 9.6 mg (76%) de **190v**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.51 (s a, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.66 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.4, 168.7, 168.5, 164.9, 161.5, 159.5, 143.5, 142.5, 137.8, 129.9, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 97.8, 67.6, 59.5, 55.1, 52.8, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₉N₆O₃S₂, 549.1743; encontrado 549.1761.

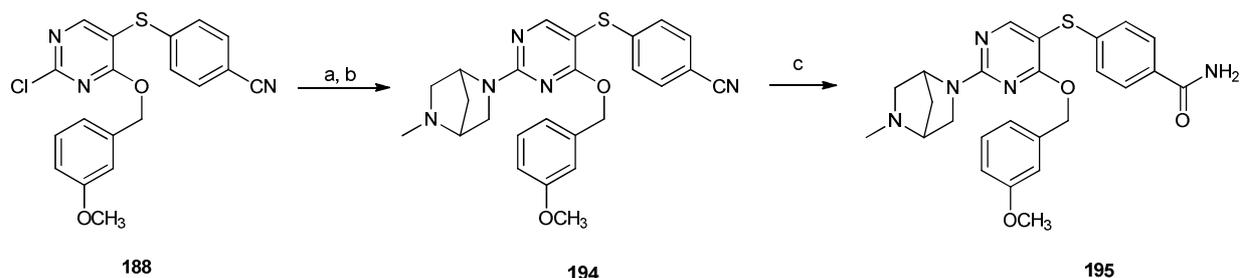
Ejemplo 25

**Esquema 30. Síntesis de 193.**

Reactivos y condiciones: a. (S)-1-N-Boc-2-metilpiperazina, DMF, Et₃N, 90 °C, 2 h; b. TFA, CH₂Cl₂, ta, 4 h; c. formalina, cianoborohidruro de sodio, acetato de sodio, MeOH, 50°C, 5 h; d. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

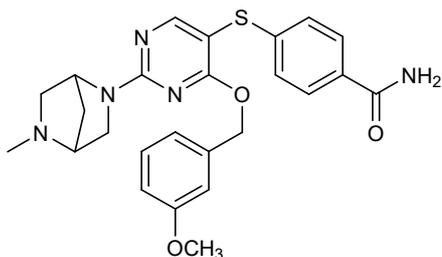
- 5 **(R)-4-((4-((3-metoxibencil)oxi)-2-(2-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [191].** A 188 (15 mg, 0.039 mmol) en DMF (3 ml) se añadió (S)-1-N-Boc-2-metilpiperazina (9.4 mg, 0.047 mmol) y Et₃N (10 µl, 0.072 mmol) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado el compuesto intermedio protegido con Boc con rendimiento cuantitativo. A esto se añadió 1 ml de una solución de CH₂Cl₂:TFA (7:3) y se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 17 mg (98%) de **191**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.1, 1.7, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 448.3.
- 15 **(R)-4-((2-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [192].** A una solución de **191** (17 mg, 0.038 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió formalina (20 µl, 0.269 mmol), acetato de sodio (20 mg, 0.244 mmol) y cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0.095 mmol) y se calentó a 50 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 15 mg (86%) de **192**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 462.2.
- 20 **(R)-4-((2-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [193].** Una mezcla de **192** (15 mg, 0.0325 mmol) y KOH (40 mg, 0.71 mmol) en *t*-BuOH (3 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 12.2 mg (78%) de **193**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 3H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.07 (s a, 1H), 5.81 (s a, 1H), 5.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.03 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 168.8, 165.2, 161.5, 159.8, 143.8, 138.2, 130.1, 129.5, 128.0, 126.1, 119.9, 113.4, 113.2, 97.8, 67.8, 60.1, 55.4, 55.3, 47.1, 46.7, 39.3, 15.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₃₀N₅O₃S 480.2069; encontrado 480.2054.

30 Ejemplo 26

Esquema 31. Síntesis de **195**.

Reactivos y condiciones: a. (i) 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo DMF, 90 °C, 2 h; (ii) TFA, CH₂Cl₂, ta, 2 h; b. 37% formaldehído, NaBH(OAc)₃, CH₃COONa, CH₃OH, 50 °C, 5 h; c. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

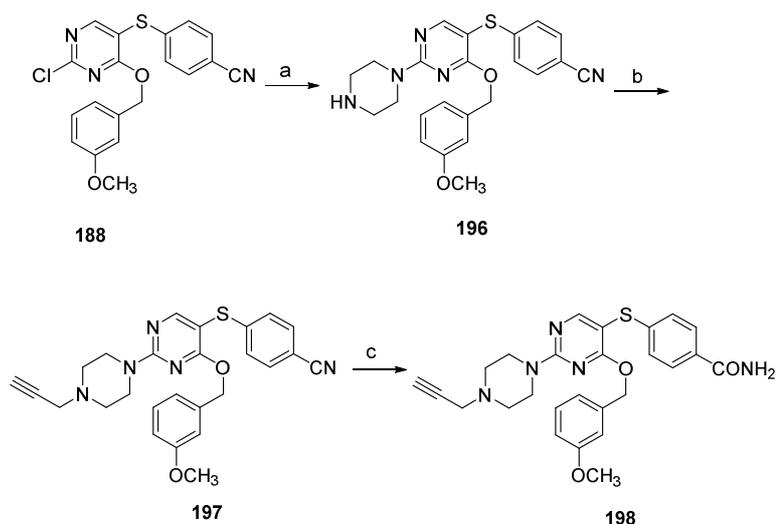
- 5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [194]**. A **188** (15.0 mg, 0.039 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (11.6 mg, 0.0585 mmol) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadieron al residuo CH₂Cl₂ (3 ml) seguido por TFA (1 ml) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó con alto vacío durante la noche. Este residuo se capturó en CH₃OH (3 ml) y a esto se añadió formaldehído al 37%, (40 µl, 15 mg, 0.495 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (35 mg, 0.165 mmol) y acetato de sodio (27 mg, 0.330 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado 16.2 mg (91%) de **194**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 460.18.



- 15 **195**

- 4-((4-((2-Aminopiridin-4-il)metoxi)-2-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [195]**. Una mezcla de **194** (16.2 mg, 0.0353 mmol) y KOH (39.5 mg, 0.706 mmol) en *t*-BuOH (3 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 10.0 mg (60%) de **195**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.99 (s a, 1H), 5.62 (s a, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.73-4.78 (m, 1H), 3.35-3.74 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.50-2.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.78-1.99 (m, 2H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈N₅O₃S, 478.1913; encontrado 478.1897.

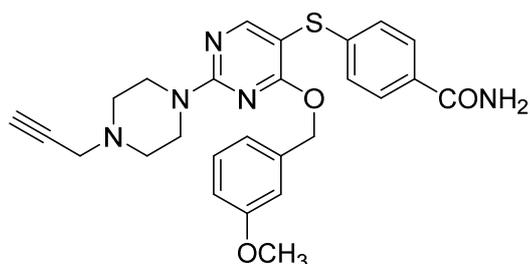
Ejemplo 27

**Esquema 32. Síntesis de 198.**

Reactivos y condiciones: a. (i) piperazina, Et₃N, DMF, 90 °C, 2 h. (ii) TFA, CH₂Cl₂, ta, 2 h; b. bromuro de propargilo, Et₃N, DMF, 90 °C, 1 h; c. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

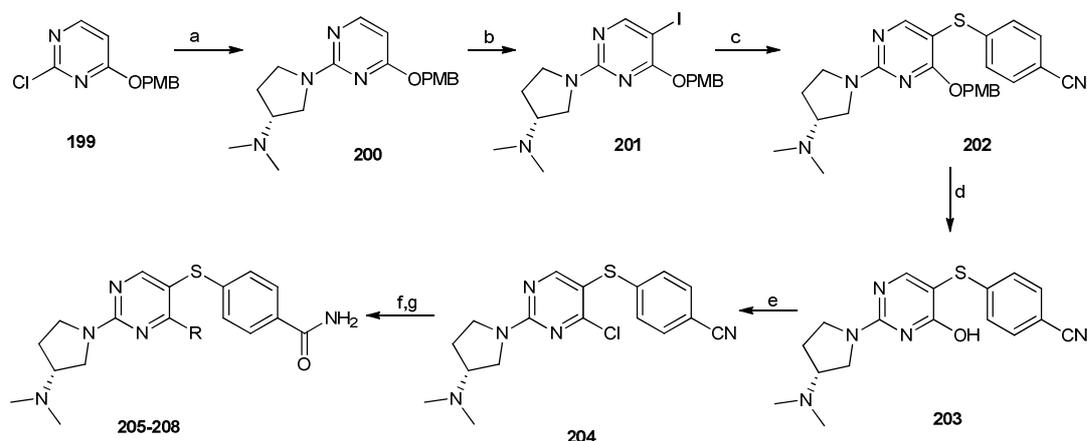
5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [196].** A **188** (75 mg, 0.195 mmol) se añadió piperazina (47 mg, 0.254 mmol) y Et₃N (50 µl, 0.36 mmol) en DMF (4 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) para dar como resultado el compuesto intermedio protegido con Boc con rendimiento cuantitativo. A esto se añadió 5 ml de una solución de CH₂Cl₂:TFA (7:3) y se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 58 mg (69%) de **196**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 434.3.

15 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [197].** Una mezcla de **196** (20 mg, 0.046 mmol), bromuro de propargilo (80% en tolueno; 8.2 mg, 0.055 mol) y Et₃N (14 mg, 0.138 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N, 30:1) para proporcionar 14 mg (63%) de **197**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 472.3.

**198**

20 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [198].** Una mezcla de **197** (10 mg, 0.021 mmol) y KOH (26 mg, 0.466 mmol) en *t*-BuOH (3 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 3.6 mg (35%) de **198**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.04 (s a, 1H), 5.60 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.06 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.42 (s, 1H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₈N₅O₃S 490.1913; encontrado 490.1899

25 Ejemplo 28



Esquema 33. Síntesis de 205-208.

Reactivos y condiciones: a. (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina, DMF, 90 °C, 2 h; b. NIS, TFA, ACN, rt; c. 4-mercaptobenzonitrilo, tiofeno-2-carboxilato de cobre(I), K₂CO₃, DMF, 120 °C, 20 h; d. TFA, CH₂Cl₂, ta, 12 h; e. POCl₃, 100 °C, 1 h; f. ROH, NaH, CH₃CN, ta, 3 h; g. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

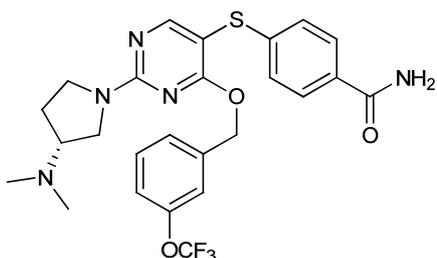
(*R*)-1-(4-((4-Metoxibencil)oxi)pirimidin-2-il)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina [200]. A una solución de 2-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina (**199**; 0.9 g, 3.60 mmol) en DMF (10 ml) se añadió (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (0.67 ml, 0.62 g, 5.4 mmol) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 50:1) para dar 1.12 g (86%) de un aceite **200**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.99 (d, *J* = 5.7, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.91-3.96 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.18-2.24 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 169.4, 160.3, 159.6, 158.2, 130.1, 129.2, 114.0, 96.4, 67.2, 65.7, 55.5, 51.1, 45.9, 44.6, 30.6; MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 329.2.

(*R*)-1-(5-Yodo-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-il)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina [201]. A **200** (1.12 g, 3.41 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se añadió *N*-iodosuccinimide (0.917 g, 4.09 mmol) y TFA (1.02 ml, 1.56 g, 13.65 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1.5 h. La mezcla de reacción se basificó con Na₂CO₃ (pH ~ 8), se concentró a sequedad y el residuo se capturó en EtOAc (150 ml) y se lavó con tiosulfato de sodio al 10% (50 ml) y salmuera (2 X 40 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 50:1) para dar 1.13 g (76%) de **201**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.18-2.24 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 455.1.

(*R*)-4-((2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [202]. Una mezcla de **201** (0.7 g, 1.54 mmol), 4-mercaptobenzonitrilo (0.25 g, 1.85 mmol) and K₂CO₃ (0.64 g, 4.62 mmol) en DMF (20 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió (I)tiofeno-2-carboxilato de cobre(II) (0.12 g, 0.61 mmol) se añadió y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1) para dar 0.42 g (58%) de **202**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 462.1.

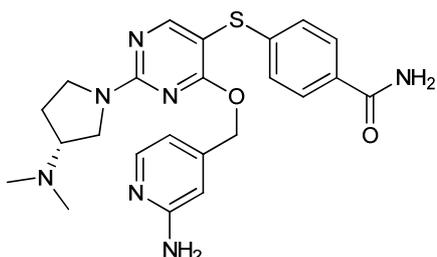
(*R*)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-hidroxipirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [203]. 3 ml de CH₂Cl₂ y 4 ml de TFA se añadieron a **202** (0.42 g, 0.9 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:CH₃OH, 10:1) para dar 0.30 g (97%) de **203**. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 342.1.

(*R*)-4-((4-Cloro-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [204]. **203** (0.12 g, 0.35 mmol) y POCl₃ (2 ml) se calentaron a 100 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del POCl₃, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ sólido hasta pH ~ 9. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1 to 20:1) para dar como resultado 0.12 g (95%) de **204**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.24-2.30 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 360.10.



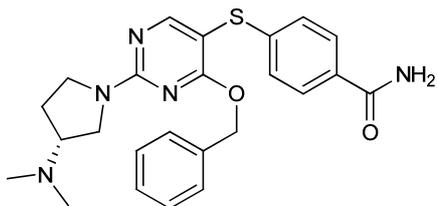
205

(R)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-(trifluorometoxi)encil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [205]. A (3-(trifluorometoxi)encil)metanol (6.3 μ l, 8.1 mg, 0.042 mmol) disuelto en CH_3CN (1 ml) se añadió NaH (2.8 mg, 0.116 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **204** (10 mg, 0.0289 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó durante 5 minutos, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó parcialmente por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.2 mg del compuesto intermedio nitrilo (MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516.2). Una mezcla de este y KOH (20.0 mg, 0.35 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 10:1) para dar como resultado 6.6 mg (78%) de **205**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7, 1H), 7.07 (t, J = 7.3, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.00 (s a, 1H), 5.62 (s a, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.03-3.40 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3 + CD_3OD): δ 168.6, 168.2, 165.1, 160.2, 149.1, 143.7, 138.9, 129.9, 129.7, 127.8, 125.7, 125.6, 125.5, 121.9 (q , J = 255.6 Hz), 120.2, 119.9, 97.3, 66.7, 65.4, 51.1, 45.9, 44.3, 30.1; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 534.1787; encontrado 534.1782.



206

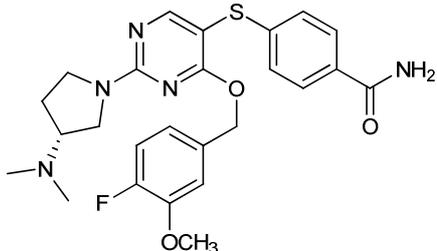
(R)-4-((4-((2-Aminopiridin-4-il)metoxi)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [206]. A ((2-aminopiridin-4-il)metanol (5.4 mg, 0.042 mmol) disuelto en CH_3CN (1 ml) se añadió NaH (2.8 mg, 0.116 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **204** (10 mg, 0.0289 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó durante 5 minutos, a continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.0 mg del compuesto intermedio nitrilo (MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.2). Una mezcla de este y KOH (22.0 mg, 0.39 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 10:1) para dar como resultado 4.8 mg (58%) de **206**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.10 (s a, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.62 (s a, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.46 (s a, 2H), 3.75-3.98 (m, 2H), 3.42-3.56 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, 466.2025; encontrado 466.2020.



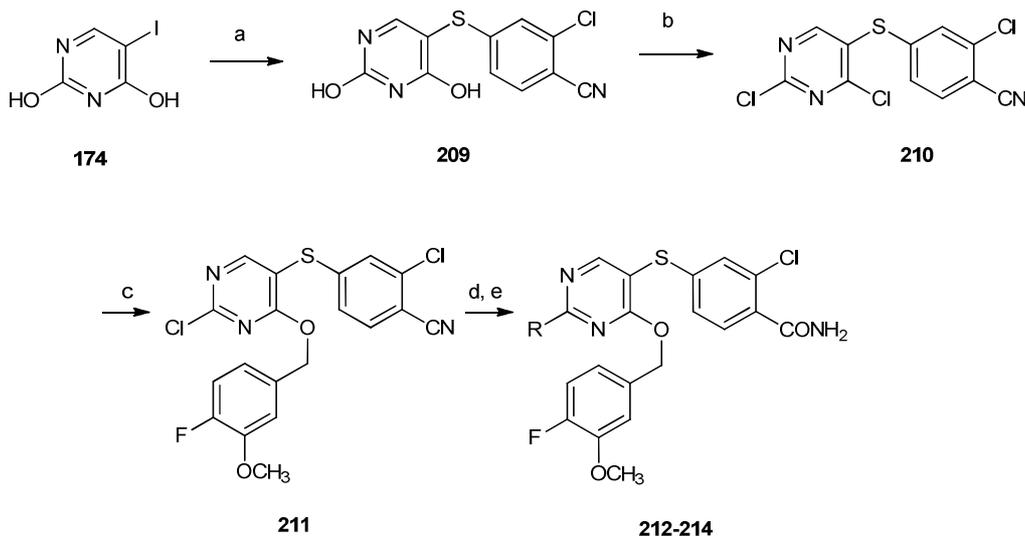
207

(R)-4-((4-(Benciloxi)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [207]. A alcohol bencilico (4.34 μ l, 4.54 mg, 0.042 mmol) disuelto en CH_3CN (1 ml) se añadió NaH (2.8 mg, 0.116 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **204** (10 mg, 0.0289 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó durante 5 minutos a continuación la mezcla de reacción se concentró

a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.0 mg del compuesto intermedio nitrilo (MS (*m/z*): [M+H]⁺ 432.2). Una mezcla de este y KOH (22.0 mg, 0.39 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 5.2 mg (63%) de **207**.
 5 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.99 (s a, 1H), 5.62 (s a, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.81-3.98 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.19-2.25 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₈N₅O₂S, 450.1964; encontrado 450.1962.

10 **208**

(*R*)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [208]. A (4-fluoro-3-metoxifenil)metanol (5.52 μl, 6.6 mg, 0.042 mmol) disuelto en CH₃CN (1 ml) se añadió NaH (2.8 mg, 0.116 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **204** (10 mg, 0.0289 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. MeOH (1 ml) se añadió y se agitó durante 5 minutos a
 15 continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 7.2 mg del compuesto intermedio nitrilo (MS (*m/z*): [M+H]⁺ 480.2). Una mezcla de este y KOH (18.5 mg, 0.33 mmol) en *t*-BuOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 4.1 mg (55%) de **208**.
 20 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.01 (s a, 1H), 5.55 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.83-3.99 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.20-2.27 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 165.1, 160.3, 152.8, 151.2, 147.5, 143.9, 132.8, 129.7, 127.7, 125.4, 120.6, 115.6, 113.0, 97.1, 67.3, 65.3, 56.1, 51.1, 45.9, 44.3, 30.1; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₉FN₅O₃S, 498.1975; encontrado 498.1980.

25 Ejemplo 29**Esquema 34. Síntesis de 212-214.**

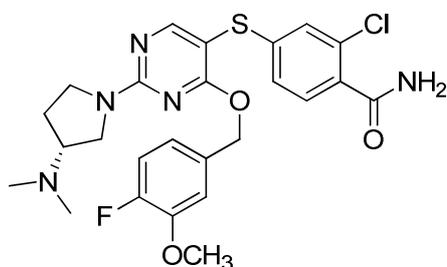
Reactivos y condiciones: a. 2-cloro-4-mercaptobenzonitrilo, tioxeno-2-carboxilato de cobre(I), K₂CO₃, DMF, 130 °C, 16 h; b. POCl₃, DIEA, 100 °C, 4 h; c. (4-fluoro-3-metoxifenil)metanol, NaH, CH₃CN, ta, 2.5 h; d. amina, Et₃N, DMF, 90 °C, 2 h; e. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

2-Cloro-4-((2,4-dihidroxipirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [209]. Una mezcla de 5-yodopirimidina-2,4-diol (**174**; 2.7 g, 0.011 mmol), 2-cloro-4-mercaptobenzonitrilo (2.5 g, 0.015 mmol) and K₂CO₃ (4.71 g, 0.034 mmol) en DMF (80 ml) se

purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió (1)tiofeno-2-carboxilato de cobre(II) (0.865 g, 0.0046 mmol) se añadió y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: CH₃OH: CH₃COOH, 15:1:0.1) para dar 2.0 g (65%) de **209**. MS (ESI) *m/z* 278.0 [M-H]⁻.

5 **2-Cloro-4-((2,4-dicloropirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [210]**. A una mezcla de **209** (2.0 g, 7.14 mmol) y POCl₃ (25 ml) se añadió DIEA (3.11 ml, 2.31 g, 17.9 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del POCl₃, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ sólido hasta pH ~ 9. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 100 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante
10 cromatografía en columna (hexano:EtOAc, 80:20) para dar como resultado 0.935 g (41%) de **210**.

2-Cloro-4-((2-cloro-4-((4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [211]. A (4-fluoro-3-metoxifenil)metanol (75.9 µl, 90.7 mg, 0.5809 mmol) disuelto en CH₃CN (5 ml) se añadió NaH (17.0 mg, 0.6971 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **210** (183 mg, 0.5809 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó durante 5 minutos a continuación la
15 mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (*n*-hexano:EtOAc, 8:2) para dar como resultado 59.2 mg de **211**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66-6.84 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 163.7, 161.5, 153.7, 151.7, 147.7, 142.8, 134.1, 130.6, 128.4, 126.1, 121.5, 116.4, 115.7, 114.3, 112.1, 111.1, 70.0, 56.4; MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 436.0.



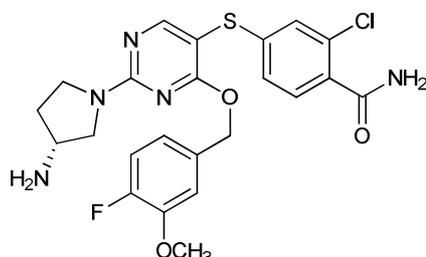
20

212

(R)-2-Cloro-4-((2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [212]. A **211** (10.0 mg, 0.023 mmol) se añadió a (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (11 µl, 10.5 mg, 0.0919 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 8.7 mg (74%) del compuesto
25 intermedio nitrilo (MS (*m/z*): [M+H]⁺ 514.1). Una mezcla de este y KOH (18.0 mg, 0.318 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 7.2 mg (80%) de **212**. ¹H RMN (600 MHz, CD₂Cl₂): δ 8.16 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.27 (s a, 1H), 5.81 (s a, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.86-2.90 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CD₂Cl₂): δ 168.8, 165.6, 160.9, 153.2, 151.2, 147.8, 144.5, 133.4, 131.7, 131.1, 130.6, 126.9, 124.5, 120.6, 116.1, 113.4, 96.5, 67.7, 65.6, 56.5, 51.3, 46.4, 44.3, 30.2; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈ClFN₅O₃S, 532.1585; encontrado 532.1592.

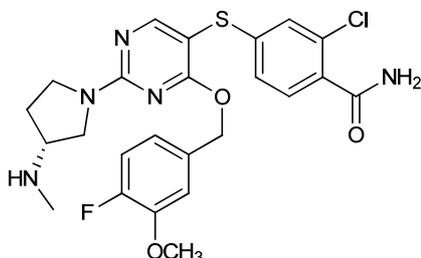
30

35

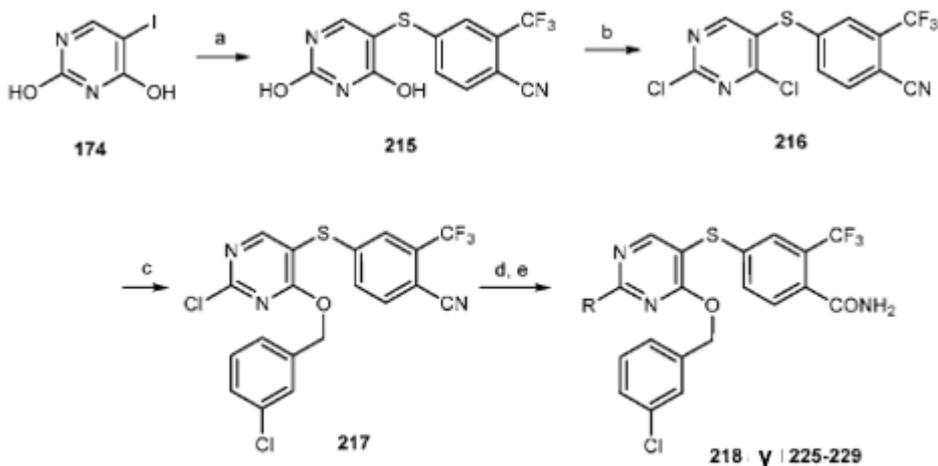
**213**

(R)-4-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)-4-((4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)-2-clorobenzamida [213]. A **211** (30.0 mg, 0.069 mmol) se añadió una (*R*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (18.1 µl, 17.8 mg, 0.206 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 28.0 mg (84%) del compuesto
40 intermedio nitrilo (MS (*m/z*): [M+H]⁺ 486.1). Una mezcla de este y KOH (64.6 mg, 1.154 mmol) en *t*-BuOH (5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa

(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 25.7 mg (86%) de **213**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 8.15 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.84-6.92 (m, 3H), 6.67-6.76 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.27-3.34 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 168.5, 164.7, 160.3, 152.8, 151.2, 147.4, 143.7, 132.5, 131.4, 130.4, 130.2, 126.6, 124.1, 120.2, 115.7, 112.9, 96.7, 67.4, 56.1, 54.5, 50.5, 45.1, 33.2; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄ClFN₅O₃S, 504.1272; encontrado 504.1275.

**214**

(R)-2-Cloro-4-((4-((4-fluoro-3-metoxibencil)oxi)-2-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [**214**]. A **211** (12.0 mg, 0.0276 mmol) se añadió a (*R*)-*N*-metilpirrolidin-3-amina (9.7 μl, 9.1 mg, 0.206 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 11.6 mg (84%) del compuesto intermedio nitrilo (MS (*m/z*): [M+H]⁺ 500.1). Una mezcla de este y KOH (26.0 mg, 0.465 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 7.6 mg (64%) de **214**. ¹H RMN (500 MHz, CD₂Cl₂/MeOH-*d*₄): δ 8.15 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 1.9 y 8.1 Hz, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.63-3.76 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.56 (m, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₆ClFN₅O₃S, 518.1278; encontrado 518.1280.

Ejemplo 30

20

Esquema 35. Síntesis de 218 y 225-229.

Reactivos y condiciones: a. 4-mercapto-2-(trifluorometil)benzonitrilo, tfoeno-2-carboxilato de cobre(I), K₂CO₃, DMF, 130 °C, 16 h; b. POCl₃, DIEA, 100 °C durante 4 h; c. alcohol 3-clorobencilico, CH₃CN, NaH, ta durante 4 h; d. amina, Et₃N, DMF, 90 °C, 2 h; e. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

4-((2,4-Dihidroxipirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [**215**]. Una mezcla de 5-yodopirimidina-2,4-diol **174** (3.77 g, 15.8 mmol), 4-mercapto-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3.86 g, 19.0 mmol) and K₂CO₃ (6.55 g, 47.4 mmol) en DMF (100 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió (I)tiofeno-2-carboxilato de cobre(II) (1.21 g, 6.32 mmol) se añadió y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: CH₃OH: CH₃COOH, 25:1:0.3) para dar 2.54 g (51 %) de **215**. MS (ESI) *m/z* 312.0 [M-H]⁻.

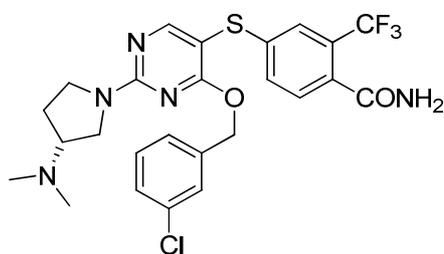
30

4-((2,4-Dicloropirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [**216**]. 0.320 g (1.022 mmol) de **215** se añadió 7 ml

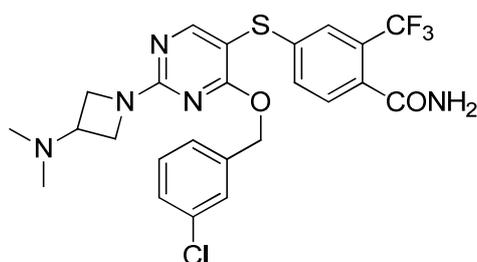
de POCl₃ (4 g, 25.55 mmol) con agitación. A esta mezcla se añadieron 450 µl de DIEA (0.33 g, 2.55 mmol) se lentamente, y la reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del POCl₃, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ sólido hasta pH ~ 9. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 75 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc, 80:20) para dar como resultado 0.25 g (70%) de **216**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.7, 8.2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 383.8/385.8 [M+Cl]⁻.

4-((2-Cloro-4-((3-clorobencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [217]. A alcohol 3-clorobencilico (101 mg, 0.71 mmol) disuelto en CH₃CN (2 ml) se añadió NaH (22 mg, 0.923 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **216** (0.250 g, 0.71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (hexano:CH₂Cl₂, 40:60) para dar como resultado 110 mg (34%) de **217**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 456.1.

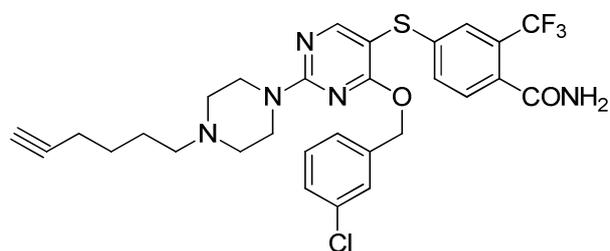
Procedimiento general para la síntesis de 218 y 225-229. A **217** (1 equiv.) se añadió amina (1.5 equiv.) y Et₃N (2 equiv.) en DMF y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa para dar como resultado el compuesto intermedio nitrilo. Una mezcla del nitrilo (1 equiv.) y KOH (25 equiv.) en *t*-BuOH se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa para dar como resultado la amida deseada.

**218**

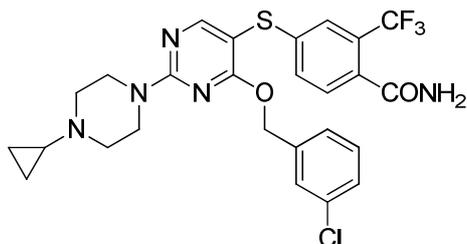
(*R*)-4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [218]. **218** se obtuvo con un rendimiento del 51% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.03-7.07 (m, 1H), 5.96 (s a, 1H), 5.83 (s a, 1H), 5.29-5.38 (m, 2H), 3.81-4.00 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 2.88-2.89 (m, 1H), 2.38 (d, *J* = 12.1 Hz, 6H), 2.23-2.27 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₆ClF₃N₅O₂S 552.1448; encontrado 552.1457.

**225**

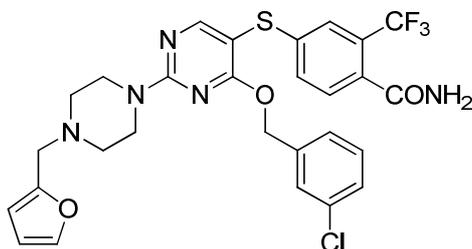
4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [225]. **225** se obtuvo con un rendimiento del 36% siguiendo el procedimiento general anterior. ¹H RMN (600 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.25 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 5.77 (s a, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.28 (s a, 1H), 2.26 (s, 6H); ¹³C RMN (150 MHz, CD₂Cl₂) δ 169.2, 169.1, 165.7, 163.2, 142.5, 139.1, 134.4, 132.3, 130.3, 129.6, 129.5, 128.5, 128.4, 128.2 (q, *J* = 31.9 Hz), 126.4, 124.4 (q, *J* = 5.1 Hz), 123.9 (q, *J* = 272.3 Hz), 98.0, 67.7, 56.4, 54.6, 42.0; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₄ClF₃N₅O₂S 538.1291; encontrado 538.1306.

**226**

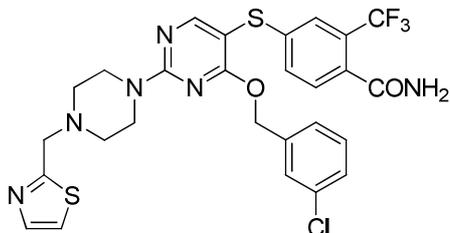
5 **4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(4-(hex-5-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [226].** **226** se obtuvo con un rendimiento del 48% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 5.93 (s a, 1H), 5.82 (s a, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.25 (td, $J = 7.0, 2.6$ Hz, 2H), 1.98 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 168.5, 165.3, 161.7, 142.2, 138.5, 134.3, 131.6, 130.0, 129.3, 129.1, 128.3, 128.0 (q, $J = 29.7$ Hz), 127.7, 125.6, 124.0 (q, $J = 5.2$ Hz), 123.4 (q, $J = 271.3$ Hz), 96.9, 84.4, 68.8, 67.2, 58.2, 53.0, 44.1, 26.5, 25.9, 18.5; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 604.1761; encontrado 604.1786.

**227**

15 **4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [227].** **227** se obtuvo con un rendimiento del 69% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.79-5.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 0.48-0.52 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.6, 142.1, 138.3, 134.1, 131.4, 129.8, 129.2, 129.0, 128.1, 127.8 (q, $J = 31.9$ Hz), 127.5, 125.4, 123.8 (q, $J = 5.3$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.3$ Hz), 96.7, 67.0, 53.0, 44.0, 31.0, 5.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 564.1448; encontrado 564.1456.

**228**

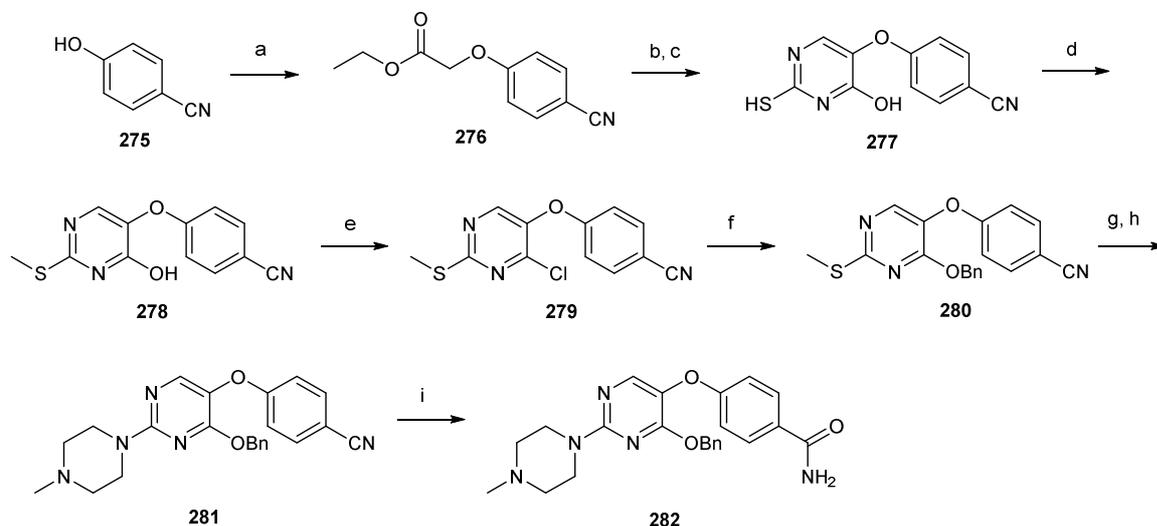
25 **4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(4-(furan-2-ilmetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [228].** **228** se obtuvo con un rendimiento del 47% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.78 (s a, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.53-2.55 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.6, 151.0, 142.5, 142.1, 138.3, 134.1, 131.4, 129.8, 129.2, 129.0, 128.1, 127.8 (q, $J = 32.0$ Hz), 127.5, 125.4, 123.8 (q, $J = 5.3$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.6$ Hz), 110.1, 109.2, 96.8, 67.0, 54.9, 52.4, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 604.1397; encontrado 604.1404.

**229**

30 **4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(4-(tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [229].** **229** se obtuvo con un rendimiento del 48% siguiendo el procedimiento general anterior. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.43-7.44 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 5.78-5.80 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 2.65-2.67 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 169.0, 168.3, 165.1, 161.6, 142.5, 142.0, 138.3, 134.1, 131.5, 129.8, 129.2, 129.1, 128.1, 127.8 (q, J

= 32.0 Hz), 127.4, 125.4, 123.8 (q, $J = 5.0$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.6$ Hz), 119.7, 97.0, 67.0, 59.5, 52.8, 44.0; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{25}ClF_3N_6O_2S_2$ 621.1121; encontrado 621.1139.

Ejemplo 31



5 Esquema 44. Síntesis de 282.

Reactivos y condiciones: a. bromoacetato de etilo, K_2CO_3 , CH_3CN , 80 °C, 12 h; b. formiato de etilo, NaH, THF, 0 °C a ta, 20 h; c. etanol, tiourea, reflujo, 18 h, después HCl 1 N (ac.); d. Et_3N , DMF, 0 °C a ta, durante la noche; e. $POCl_3$, 75 °C, 1 h; f. BnOH, NaH, CH_3CN , ta, 2.5 h; g. *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , ta durante 3 h; h. *N*-metilpiperazina, DMF, 80 °C, 1 h; i. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

10 **2-(4-Cianofenoxi)acetato de etilo [276]**. Una mezcla de 4-cianofenol (**275**; 4.0 g, 33.6 mmol), bromoacetato de etilo (5.05 g, 30.2 mmol) y K_2CO_3 (5.8 g, 42.2 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc, 0-40% EtOAc) para dar 4.7 g (75%) de **276**. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 167.9, 161.0, 134.1, 118.9, 115.4, 105.2, 65.2, 61.7, 14.1; MS (m/z): $[M+H]^+$ 205.9.

15 **4-((4-Hidroxi-2-mercaptopirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo [277]**. Una solución de **276** (2.05 g, 10 mmol) y formiato de etilo (2.70 g, 45 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH (0.36 g, 15 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C durante 1 h. A continuación, el baño de agua se retiró y la agitación continuó a ta durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en etanol (10 ml) y se combinó con tiourea (0.91 g, 12 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. A continuación se añadió 1 M HCl (aq.) se añadió y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y hexano para dar 1.66 g (71%) de **277**. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$): δ 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 174.4, 160.5, 157.2, 134.4, 134.2, 132.6, 118.8, 116.4, 104.9; MS (m/z): $[M-H]^-$ 244.1.

20 **4-((4-Hidroxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo [278]**. A una mezcla de **277** (500 mg, 2 mmol) y Et_3N (212 mg, 2.1 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió yoduro de metilo (282 mg, 2 mmol). A continuación, el baño de agua se retiró y la agitación continuó durante la noche a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 0-10% MeOH) para dar 461 mg (89%) de **278**. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$): δ 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ ; MS (m/z): $[M+H]^+$ 260.0.

25 **4-((4-Cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo [279]**. **278** (0.200 g, 0.77 mmol) y $POCl_3$ (1 ml) se calentaron a 75 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del $POCl_3$, se añadió cuidadosamente Na_2CO_3 sólido hasta pH ~ 9. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 25 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 50:1 to 40:1) para dar como resultado 0.173 g (81%) de **279**. MS (m/z): $[M+H]^+$ 277.9/279.9.

30 **4-((4-(Benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo [280]**. A alcohol bencílico (46.7 mg, 0.432 mmol) disuelto en CH_3CN (500 μ l) se añadió NaH (10.4 mg, 0.432 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **279** (30 mg, 0.108 mmol 0.0289 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó durante 5 minutos a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó parcialmente mediante CFF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar

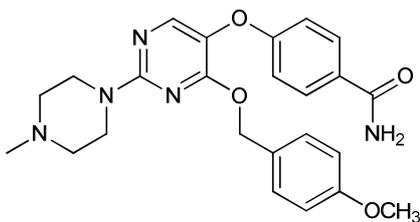
40

como resultado 28.5 mg de **280**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.16-7.18 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.2, 160.9, 149.8, 140.9, 135.3, 134.1, 133.8, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.0, 118.6, 116.6, 106.4, 68.6, 14.7; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.0.

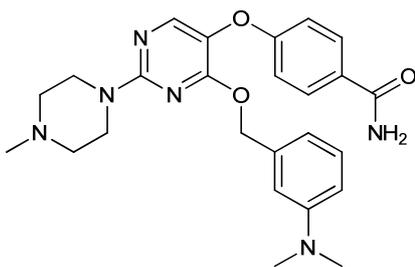
5 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo [281]**. **280** (35 mg, 0.1 mmol) y *m*-CPBA (34.4 mg, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a ta durante 3 h. A continuación el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió disuelto en DMF (1 ml) y se hizo reaccionar con N-metilpiperazina (26 mg, 0.3 mmol) a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 100:1 a 50:1) para dar 26 mg (65%) de **281**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 4H), 2.39-2.43 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 162.1, 161.3, 158.9, 150.8, 136.1, 133.9, 128.4, 128.1, 127.6, 127.4, 127.0, 118.8, 116.1, 105.6, 67.7, 54.9, 46.2, 43.1; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.2.

15 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)benzamida [282]**. Una mezcla de **281** (10 mg, 0.025 mol) y KOH (35 mg, 0.62 mmol) en *t*-BuOH (500 μl) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 15:1) para dar como resultado 8.8 mg (84%) de **282**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 3H), 7.07-7.09 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.83 (s a, 1H), 5.54 (s a, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.74-3.78 (m, 4H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 161.7, 161.5, 158.6, 150.8, 136.3, 129.2, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 127.0, 115.4, 67.6, 54.8, 46.1, 44.0; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.2.

20 Los compuestos **283** y **284** se sintetizaron de una forma similar al **282** mostrado en el Esquema 44.

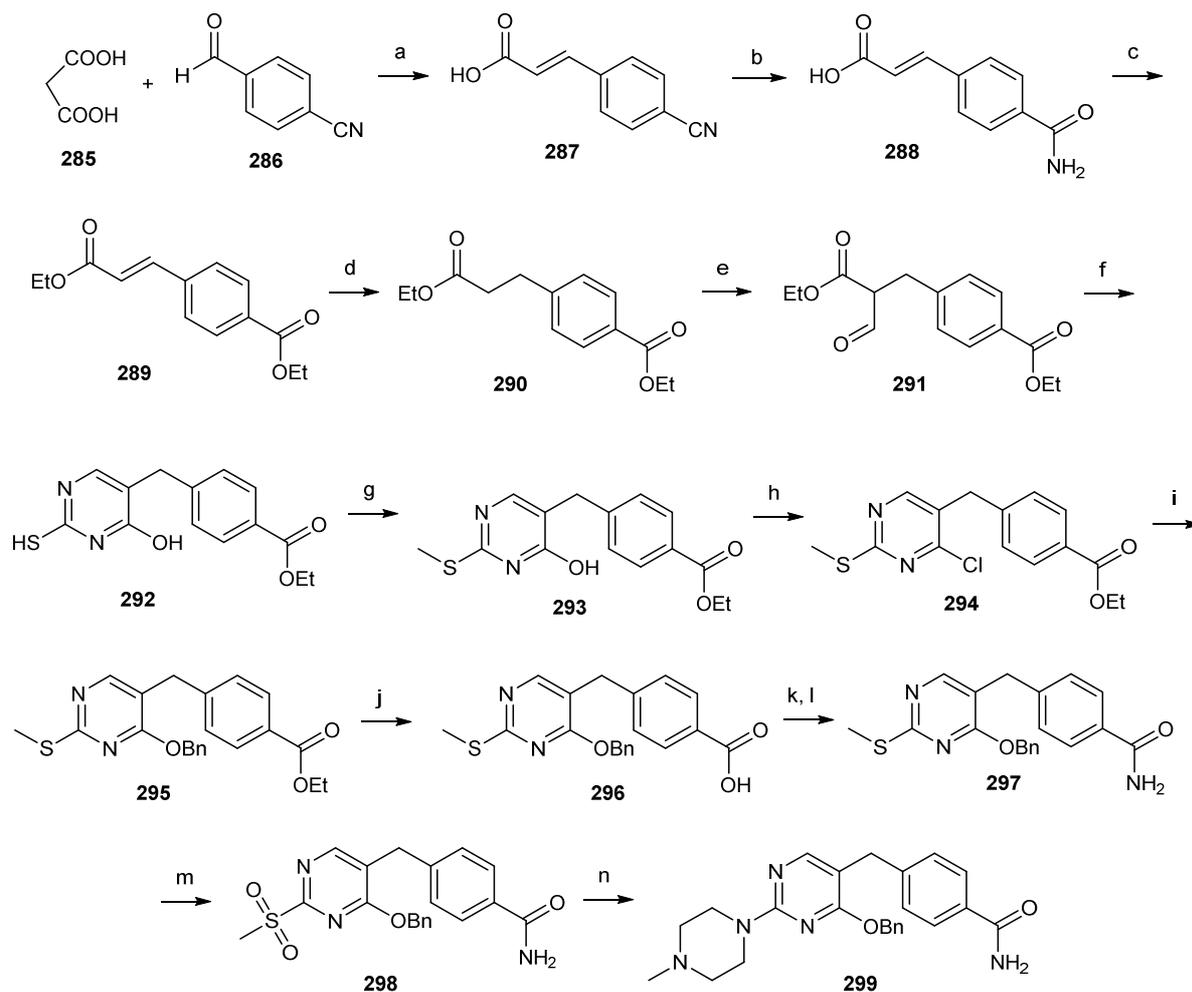
**283**

25 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)benzamida [283]**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.73 (s a, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 161.7, 161.6, 159.4, 158.6, 150.7, 129.4, 129.2, 128.3, 128.1, 127.0, 115.4, 113.7, 67.4, 55.3, 54.9, 46.2, 44.1; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.2.

**284**

30 **4-((4-((3-(Dimetilamino)bencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)oxi)benzamida [284]**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.54 (dd, $J = 8.0$, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.86 (s a, 1H), 5.48 (s a, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.74-3.77 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.39-2.42 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 161.7, 161.5, 158.7, 150.7, 150.6, 137.0, 129.2, 129.0, 127.9, 126.9, 115.7, 115.3, 112.1, 111.6, 68.1, 54.9, 46.3, 44.2, 40.5.

35 Ejemplo 32



Esquema 45. Síntesis de 299.

Reactivos y condiciones: a. piridina, piperidina, 110 °C, 2 h; b. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 3 h; c. H₂SO₄, EtOH, 80 °C, 12 h; d. EtOH, Pd/C (10%), ta, 12 h; e. HCOOEt, NaH, THF, 0 °C a ta, 24 h; f. tiourea, EtOH, reflujo, 8 h; g. CH₃l, Et₃N, DMF, ta, 2 h; h. POCl₃, 80 °C, 1 h; i. BnOH, NaH, CH₃CN, ta, 2.5 h; j. NaOH, EtOH, reflujo, 8 h; k. cloruro de oxalilo, DMF, ta, 5 h; l. NH₃ (g), -78 °C a ta, 30 min; m. *m*-CPBA, CH₂Cl₂, agitación, 2 h; n. N-metilpiperazina, K₂CO₃, DMF, 100 °C, 1 h.

Ácido (*E*)-3-(4-Cianofenil)acrílico [287]. A una mezcla de ácido malónico (285; 2.02 g, 19.47 mmol), 4-formilbenzonitrilo (286; 2.55 g, 19.47 mmol) y piridina se añadió piperidina (0.2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: MeOH, 50:1 a 10:1) para dar como resultado 3.2 g (95%) de 287. MS *m/z* [M+H]⁺ 174.3.

Ácido (*E*)-3-(4-Carbamoilfenil)acrílico [288]. Una mezcla de 287 (3.2 g, 18.5 mmol) y KOH (6.0 g, 107.14 mmol) en *t*-BuOH (50 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: MeOH: CH₃COOH, 15:1:0.1) para dar como resultado 2.5 g (72%) de 288. MS *m/z* [M+H]⁺ 192.3.

(*E*)-4-(3-Etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)benzoato de etilo [289]. Una mezcla de 288 (2.5 g, 13.1 mmol) y H₂SO₄ (6.0 g, 107.14 mmol) en EtOH (100 ml) se calentó a 80 °C durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se capturó en CH₂Cl₂ (150 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc:1:1) para dar como resultado 0.72 g (23%) de 289. MS *m/z* [M+H]⁺ 249.1.

4-(3-Etoxi-3-oxopropil)benzoato de etilo [290]. A 289 (0.72 g, 2.90 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió Pd/C (10%) (80 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: MeOH, 50:1 a 10:1) para dar como resultado 0.71 g (97%) de 290. MS *m/z* [M+H]⁺ 251.4.

4-(3-Etoxi-2-formil-3-oxopropil)benzoato de etilo [291]. Una mezcla de 290 (0.5 g, 2 mmol) y formiato de etilo (0.67

g, 9 mmol) en 3 ml de THF se añadió durante un período de 30 min a una suspensión de NaH (0.1 g, 4.1 mmol) en 2 ml de THF a 0 °C. Al final de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc, 1:1) para dar como resultado 0.43 g (78%) de **291**. MS m/z $[M+H]^+$ 279.2.

5 **4-((4-Hidroxi-2-mercaptopirimidin-5-il)metil)benzoato de etilo [292]**. Una mezcla de **291** (0.4 g, 1.43 mmol) y tiourea (0.11 g, 1.43 mmol) en 40 ml de EtOH se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂: MeOH: CH₃COOH, 40:1:0.1 to 10:1:0.1) para dar como resultado 0.13 g (30%) de **292**. MS m/z $[M+H]^+$ 291.1.

10 **4-((4-Hidroxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)benzoato de etilo [293]**. A **292** (0.12 g, 0.414 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Et₃N (0.2 ml) y se dejó en agitación durante 10 min. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (62 mg, 0.43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH, 10:1) para dar como resultado 60 mg (49%) de **293**. MS m/z $[M+H]^+$ 305.1.

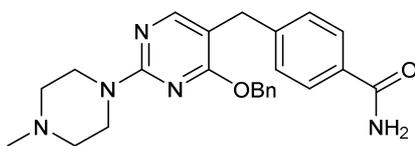
15 **4-((4-Cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)benzoato de etilo [294]**. Una mezcla de **293** (60 mg, 0.197 mmol) y POCl₃ (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contiene hielo picado. Tras la inactivación completa del POCl₃, se añadió cuidadosamente Na₂CO₃ sólido hasta pH ~ 9. Este se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 25 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó por CFF preparativa (hexano:EtOAc, 8:2) para dar como resultado 56 mg (88%) de **294**. MS (m/z): $[M+H]^+$ 323.0/325.0.

20 **4-((4-(Benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)benzoato de etilo [295]**. A alcohol bencílico (10.7 µl, 11.3 mg, 0.104 mmol) disuelto en CH₃CN (500 µl) se añadió NaH (2.8 mg, 0.116 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **294** (28 mg, 0.0869 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó durante 5 minutos a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó parcialmente mediante CFF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 31.2 mg (91%) de **295**. (MS (m/z): $[M+H]^+$ 395.2.

Ácido 4-((4-(Benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)benzoico [296]. Una mezcla de **295** (31 mg, 0.0786 mmol) y NaOH (9.5 mg, 0.236 mmol) en 10 ml de EtOH se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z $[M+H]^+$ 367.1.

30 **4-((4-(Benciloxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)benzamida [297]**. A **296** (28 mg, 0.0765 mmol) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de oxalilo (6.6 µl, 9.6 mg, 0.0765 mmol) a ta y se dejó en agitación durante 5 h dando como resultado un cloruro de ácido. A continuación, en la mezcla de reacción, se burbujeó NH₃ (g) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 24 mg (86%) de **297**. MS m/z $[M+H]^+$ 366.2.

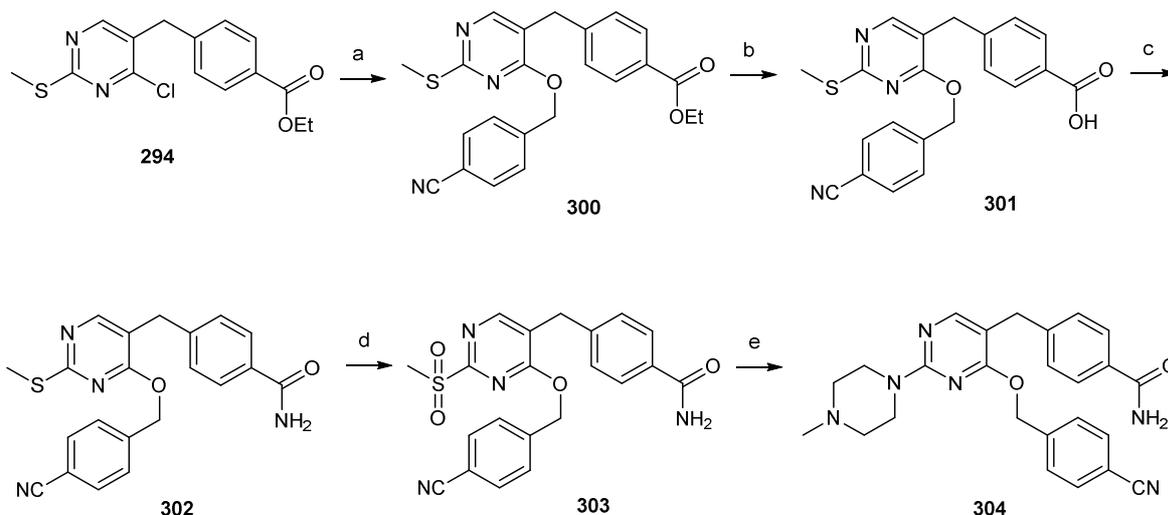
35 **4-((4-(Benciloxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)benzamida [298]**. A **297** (24 mg, 0.0655 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió *m*-CPBA (22.6 mg, 0.1314 mmol) y se dejó en agitación durante 2 h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y la sulfona resultante se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. MS m/z $[M+H]^+$ 398.1.



40 **299**

45 **4-((4-(Benciloxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)benzamida [299]**. A una solución de **298** (26 mg, 0.0656 mmol) en DMF (2 ml) se añadió N-metilpiperazina (20.5 µl, 18.1 mg, 0.181 mmol) y K₂CO₃ (7.3 mg, 0.1312 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 20 mg (69%) de **299**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12- 7.23(m, 7H), 5.24 (s, 2H), 3.64-3.75 (m, 6H), 2.34-2.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 167.1, 160.9, 157.5, 144.9, 136.8, 131.0, 128.9, 128.4, 127.9, 127.7, 127.4, 108.4, 67.3, 54.9, 46.2, 43.9, 32.8; MS m/z $[M+H]^+$ 418.1.

Ejemplo 33



Esquema 46. Síntesis de 304.

Reactivos y condiciones: a. 4-CNBnOH, NaH, CH₃CN, ta, 2.5 h; b. NaOH, EtOH, reflujo, 8 h; b. cloruro de oxalilo, DMF, ta, 5 h; c. NH₃ (g), -78 °C a ta, 30 min; d. *m*-CPBA, CH₂Cl₂, ta, 2 h; e. N-metilpiperazina, K₂CO₃, DMF, 100 °C, 1 h.

4-((4-((4-Cianobencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)benzoato de etilo [300]. A alcohol 4-cianobencilico (11.9 µl, 13.8 mg, 0.104 mmol) disuelto en CH₃CN (500 µl) se añadió NaH (2.8 mg, 0.116 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **294** (28 mg, 0.0869 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.5 h. Se añadió MeOH (1 ml) y se agitó durante 5 minutos a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 29.2 mg (81 %) de **300** (MS *m/z*: [M+H]⁺ 420.2).

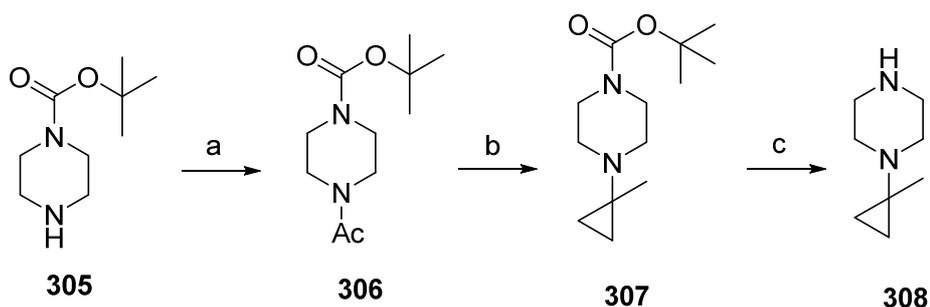
Ácido 4-((4-((4-Cianobencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)benzoico [301]. Una mezcla de **300** (29 mg, 0.0692 mmol) y NaOH (8.3 mg, 0.2076 mmol) en 10 ml de EtOH se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS *m/z* [M+H]⁺ 392.1.

4-((4-((4-Cianobencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)benzamida [302]. A **301** (27 mg, 0.069 mmol) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de oxalilo (5.9 µl, 8.7 mg, 0.069 mmol) a ta y se dejó en agitación durante 5 h dando como resultado un cloruro de ácido. A continuación, en la mezcla de reacción, se burbujeó NH₃ (g) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂: MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 23 mg (85%) de **302**. MS *m/z* [M+H]⁺ 391.2.

4-((4-((4-Cianobencil)oxi)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il)metil)benzamida [303]. A **302** (23 mg, 0.0588 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió *m*-CPBA (20.2 mg, 0.1176 mmol) y se dejó en agitación durante 2 h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida y la sulfona resultante se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. MS *m/z* [M+H]⁺ 423.1.

4-((4-((4-Cianobencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)metil)benzamida [304]. A una solución de **303** (25 mg, 0.0591 mmol) en DMF (2 ml) se añadió N-metilpiperazina (19.7 µl, 17.7 mg, 0.177 mmol) y K₂CO₃ (6.6 mg, 0.1182 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 17 mg (65%) de **304**. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.66-3.71 (m, 4H), 2.37-2.43 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); MS *m/z* [M+H]⁺ 443.1.

Ejemplo 34



Esquema 47. Síntesis de 306-308.

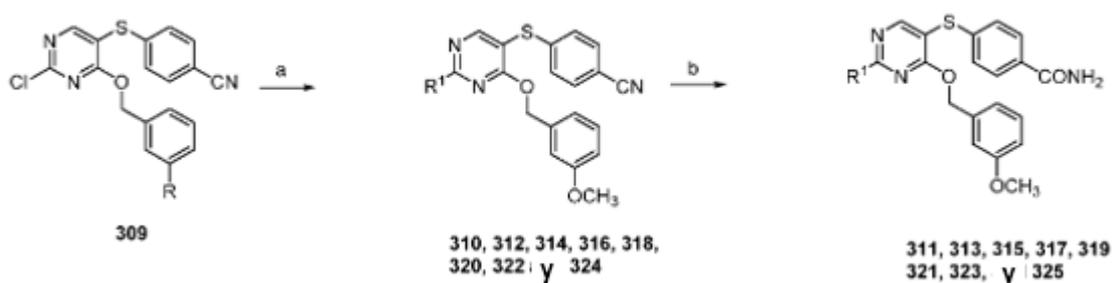
Reactivos y condiciones: a. Ac₂O, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min.; b. EtMgBr, MeTi(O-*i*-Pr)₃, THF, -78 °C a ta; c. TFA, CH₂Cl₂, ta, 24 h.

5 **4-Acetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo [306].** A una solución de **305** (1 g, 5.36 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) enfriada a 0 °C se añadió anhídrido acético (557 µl, 5.9 mmol) durante un período de dos minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se trató con NaHCO₃ saturado (40 ml) y se extrajo con dietil éter (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄ y el disolvente se concentró para dar 0.86 g (70%) de **306** en forma de un aceite transparente que se utilizó sin purificación adicional. MS (*m/z*): [M+Na]⁺ 251.5.

10 **4-(1-Metilciclopropil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo [307].** **306** (850 mg, 3.72 mmol) se disolvió en THF seco (10 ml) y se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de argón. A este se añadió una solución de MeTi(O-*i*-Pr)₃ (4.5 ml de 1 M en THF) durante un período de 3 minutos seguido de EtMgBr (4.8 ml de 3 M en Et₂O) durante un período de 7 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 minutos más y a continuación se diluyó cuidadosamente con agua (10 ml) y una solución de sal de Rochelle (30 ml, 20% *aq.*). La mezcla se agitó intensamente durante 15 minutos, a continuación se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (0-20% de EtOAc en hexanos) para dar como resultado **307** (0.358 g, 40%). MS (*m/z*): [M+H]⁺ 241.1.

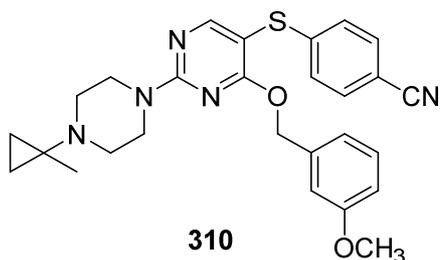
15 **1-(1-Metilciclopropil)piperazina [308].** A una solución de **307** (300 mg, 1.24 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió TFA (800 µl) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. El disolvente se concentró para dar **308** como su sal de diTFA con rendimiento cuantitativo y se utilizó sin purificación adicional. MS (*m/z*): [M+H]⁺ 141.8.

Ejemplo 35

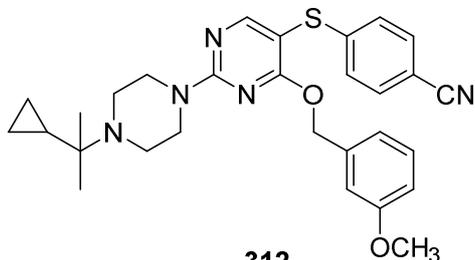


Esquema 48. Síntesis de 310-325

25 Reactivos y condiciones: a. amina, Et₃N, DMF, 90 °C, 2 h; b. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.

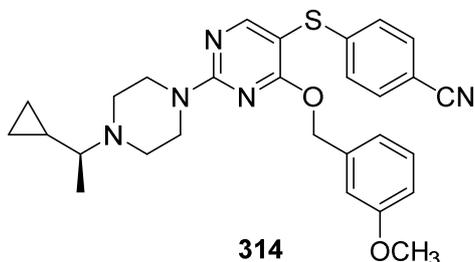


4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(1-metilciclopropil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [310]. A **309** (8.2 mg, 0.021 mmol) se añadió **308** (106.6 mg, 0.29 mmol) y Et₃N (50 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 8:2) para dar como resultado 8.6 mg (84%) de **310**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 488.2.



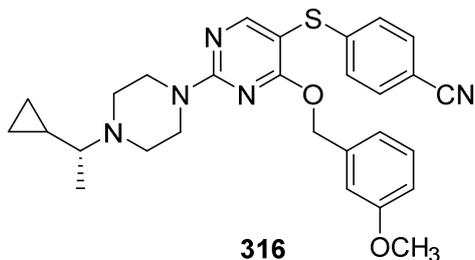
5

4-((2-(4-(2-Ciclopropilpropan-2-il)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [312]. A **309** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió 1-(2-ciclopropilpropan-2-il)piperazina (8.8 mg, 0.052 mmol) en DMF (1.5 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) para dar como resultado 6 mg (45%) de **312**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 516.2.



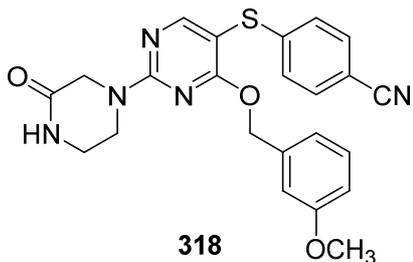
10

(S)-4-((2-(4-(1-Ciclopropiletíl)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [314]. A **309** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió (*S*)-1-(1-ciclopropiletíl)piperazina (20.1 mg, 0.130 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) para dar como resultado 12 mg (92%) de **314**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 502.2.



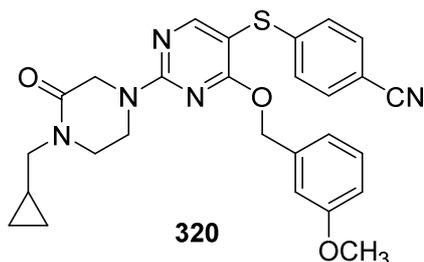
15

(R)-4-((2-(4-(1-Ciclopropiletíl)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [316]. A **309** (10 mg, 0.026 mmol) se añadió (*R*)-1-(1-ciclopropiletíl)piperazina (20.1 mg, 0.130 mmol) en DMF (2 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) para dar como resultado 8.5 mg (65%) de **316**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 502.2.

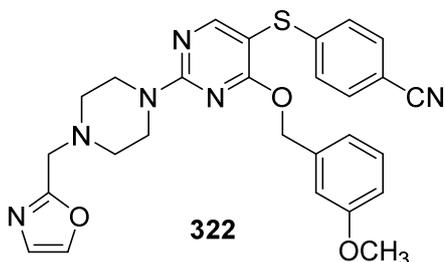


20

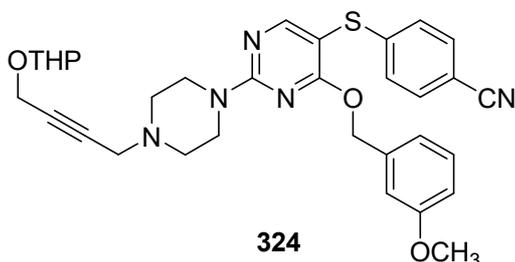
4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzoniitrilo [318]. A **309** (11.1 mg, 0.0289 mmol) se añadió piperizina-2-ona (14.5 mg, 0.145 mmol) y Et₃N (21 µl, 0.145 mmol) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) para dar como resultado 9.7 mg (75%) de **318**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 448.0.



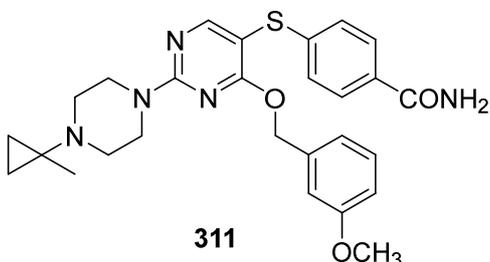
5 **4-((2-(4-(Ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [320].** A **309** (9.9 mg, 0.0258 mmol) se añadió 1-(ciclopropilmetil)piperazin-2-one (36 mg, 0.129 mmol) y Et₃N (50 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) para dar como resultado 10.3 mg (80%) de **320**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 502.0.



10 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [322].** A **309** (13.8 mg, 0.0360 mmol) se añadió 2-(piperazin-1-ilmetil)oxazol (30.1 mg, 0.18 mmol) y Et₃N (50 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) para dar como resultado 15.5 mg (84%) de **322**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 515.1.

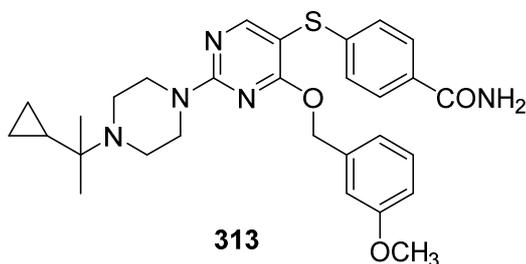


15 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [324].** A **309** (14.9 mg, 0.0389 mmol) se añadió 1-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazina (37.1 mg, 0.1995 mmol) y Et₃N (50 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 1:4) para dar como resultado 12.3 mg (54%) de **324**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 586.1.

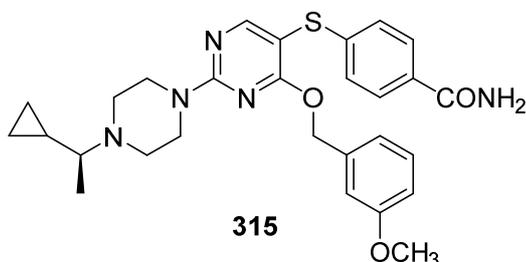


20 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(1-metilciclopropil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [311].** Una mezcla de **310** (8.6 mg, 0.0176 mmol) y KOH (19.7 mg, 0.352 mmol) en *t*-BuOH (1.5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 6.1 mg (68%) de **311**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.49 (s a, 1H), 6.25 (s a, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.89 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 1.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 0.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 168.8, 164.4, 161.4, 160.8, 159.6, 143.3, 137.5,

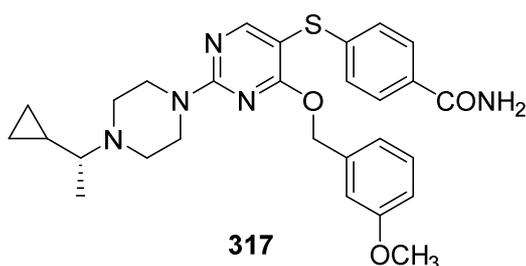
129.5, 127.9, 126.4, 119.6, 113.3, 113.1, 100.5, 68.2, 55.2, 49.2, 43.8, 40.8, 15.8, 12.7; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{27}H_{32}N_5O_3S$, 506.2226; encontrado 506.2208.



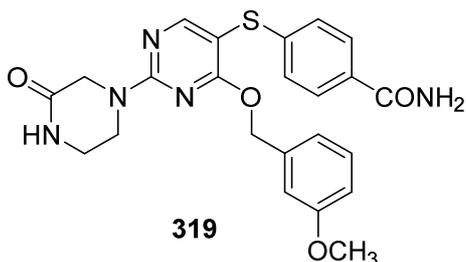
5 **4-((2-(4-(2-Ciclopropilpropan-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [313].** Una mezcla de **312** (6 mg, 0.0116 mmol) y KOH (13 mg, 0.232 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 5.8 mg (94%) de **313**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.04 (s a, 1H), 5.50 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.77 (m, 4H), 1.22 (m, 1H), 0.88 (s, 6H), 0.45 (m, 2H), 0.25 (m, 2H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{29}H_{36}N_5O_3S$, 534.2539; encontrado 534.2537.



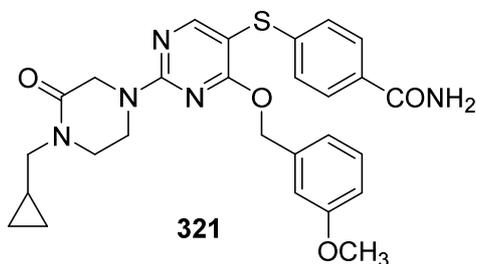
15 **(S)-4-((2-(4-(1-Ciclopropiletil)piperazin-1-il)-4-(3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [315].** Una mezcla de **314** (12 mg, 0.0239 mmol) y KOH (27 mg, 0.478 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 12 mg (97%) de **315**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.03 (s a, 1H), 5.60 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.73-0.80 (m, 1H), 0.59-0.67 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 1H), 0.27-0.34 (m, 1H), 0.01-0.08 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{34}N_5O_3S$, 520.2382; encontrado 520.2360.



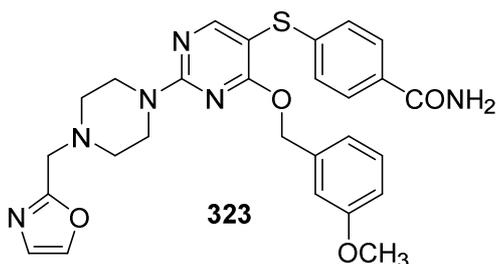
20 **(R)-4-((2-(4-(1-Ciclopropiletil)piperazin-1-il)-4-(3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [317].** Una mezcla de **316** (8.5 mg, 0.0169 mmol) y KOH (19 mg, 0.338 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 8 mg (91%) de **317**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (s a, 1H), 5.51 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 0.77 (m, 1H), 0.63 (m, 1H), 0.49 (m, 1H), 0.31 (m, 1H), 0.05 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{28}H_{34}N_5O_3S$, 520.2382; encontrado 520.2396.



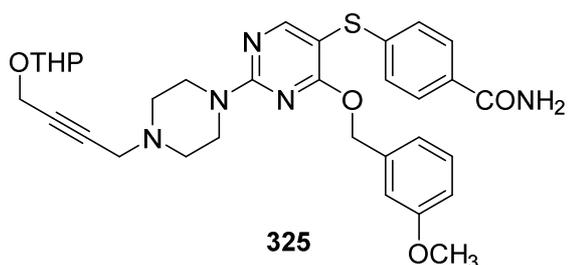
5 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [319].** Una mezcla de **318** (9.7 mg, 0.0217 mmol) y KOH (24.3 mg, 0.433 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 10:1) para dar como resultado 6.6 mg (65%) de **319**. ¹H RMN (600 MHz, MeOH-*d*₄): δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.66-6.70 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.28-3.33 (m, 2H); ¹³C RMN (150 MHz, MeOH-*d*₄): 171.7, 170.6, 170.2, 165.9, 162.3, 161.2, 144.3, 139.3, 131.8, 130.4, 129.3, 126.9, 120.7, 114.5, 113.8, 100.9, 69.2, 55.6, 49.6, 41.6, 41.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄N₅O₄S, 466.1549; encontrado 466.1550.



10 **4-((2-(4-(Ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [321].** Una mezcla de **320** (10.3 mg, 0.0205 mmol) y KOH (23.1 mg, 0.411 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 6.6 mg (62%) de **321**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.00 (s a, 1H), 5.50 (s a, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.10-4.13 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.98-1.04 (m, 1H), 0.50-0.58 (m, 2H), 0.27-0.31 (m, 2H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): 168.7, 168.6, 165.5, 164.8, 160.6, 159.6, 143.1, 137.9, 130.1, 129.4, 127.8, 126.1, 119.7, 113.5, 112.9, 99.4, 67.9, 55.2, 51.1, 48.2, 45.9, 40.9, 9.1, 3.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₀N₅O₄S, 520.2019; encontrado 520.1994.

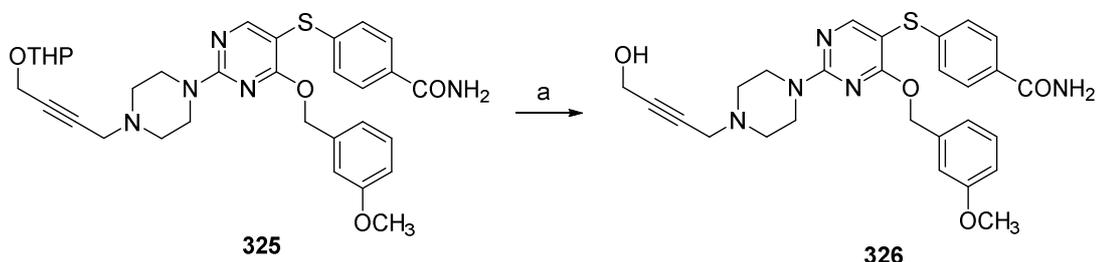


20 **4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [323].** Una mezcla de **322** (15.5 mg, 0.0301 mmol) y KOH (16.9 mg, 0.301 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 10 mg (63%) de **323**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.06 (s a, 1H), 5.63 (s a, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.90-3.93 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.61-2.64 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): 168.8, 168.6, 164.9, 161.5, 160.9, 159.5, 143.5, 139.2, 139.8, 129.9, 129.3, 127.7, 127.2, 125.9, 119.7, 113.2, 113.1, 97.9, 67.6, 55.1, 54.7, 52.6, 43.7; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₉N₆O₄S, 533.1971; encontrado 533.1979.



5 4-((4-((3-Metoxibencil)oxi)-2-(4-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [325]. Una mezcla de 324 (12,3 mg, 0.0210 mmol) y KOH (11,8 mg, 0.210 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 7.6 mg (60%) de 325. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 604.1.

Ejemplo 36



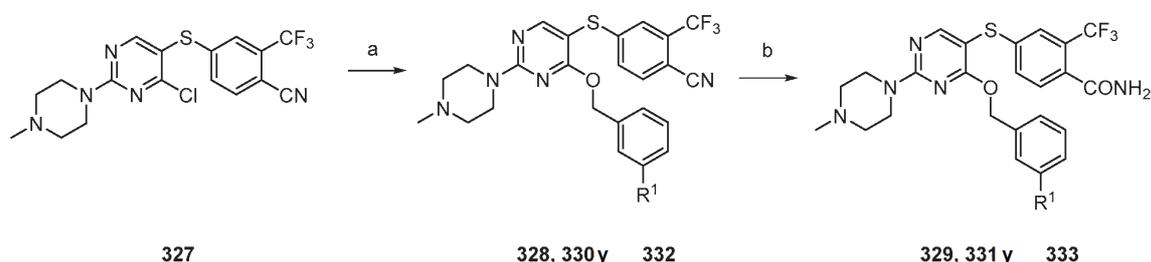
Esquema 49. Síntesis de 326.

Reactivos y condiciones: a. PPTS, EtOH, 60 °C, durante la noche.

10 **4-((2-(4-(4-Hidroxibut-2-in-1-il)piperazin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [326]**. Una mezcla de **325** (7.6 mg, 0.0126) en EtOH (1 ml) se añadió PPTS (1 mg, 0.004 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N, 10:1) para proporcionar 3.7 mg (57%) de **326**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.90-3.93 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.65-2.68 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): 171.7, 170.2, 166.1, 162.9, 161.1, 144.7, 139.4, 131.5, 130.6, 129.3, 126.9, 120.9, 114.6, 113.9, 99.9, 85.7, 79.9, 69.1, 55.9, 52.9, 51.0, 48.1, 44.8; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₃₀N₅O₄S, 520.2019; encontrado 520.2003.

15

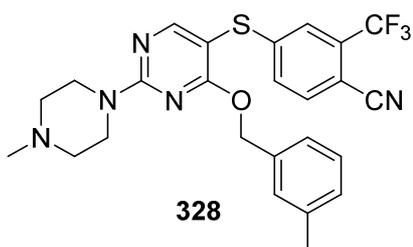
Ejemplo 37



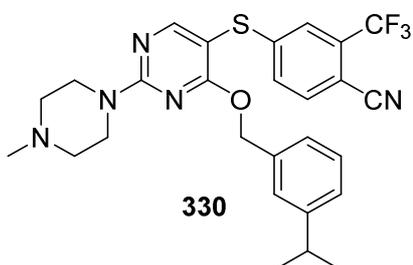
20

Esquema 50. Síntesis de 328-333.

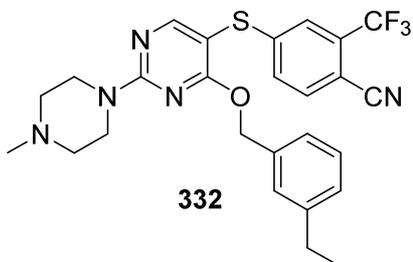
Reactivos y condiciones: a. ROH, NaH, CH₃CN, ta, 3 h; b. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1 h.



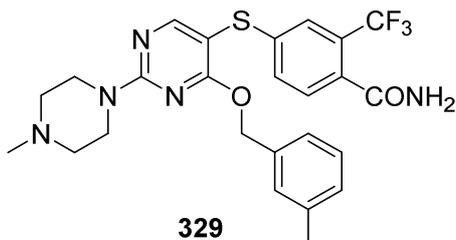
5 **4-((4-((3-Metilbencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [328].** A una solución de *m*-tolilmetanol (20.5 μ l, 0.170 mmol) en CH_3CN (1 ml) se añadió NaH (3.5 mg, 0.148 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **327** (15.6 mg, 0.037 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 7.5 mg (41%) de **328**. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500.0.



10 **4-((4-((3-Isopropilbencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [330].** A una solución de (3-isopropilfenil)metanol (17.9 mg, 0.119 mmol) en CH_3CN (1 ml) se añadió NaH (2.5 mg, 0.106 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **327** (11 mg, 0.0265 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 13.5 mg (97%) de **330**. MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528.2.



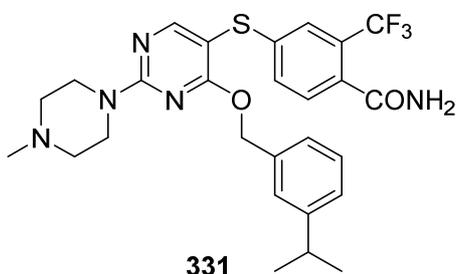
15 **4-((4-((3-Etilbencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [332].** A (3-etilfenil)metanol (16.2 mg, 0.119 mmol) disuelto en CH_3CN (1 ml) se añadió NaH (2.5 mg, 0.106 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **327** (11 mg, 0.0265 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 9.4 mg (69%) de **332**. MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.2.



25 **4-((4-((3-Metilbencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [329].** Una mezcla de **328** (7.5 mg, 0.015 mmol) y KOH (16.8 mg, 0.30 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 4.7 mg (61%) de **329**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, J =

8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.68-5.80 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 169.0, 168.6, 164.9, 161.7, 142.3, 138.0, 136.1, 131.3, 129.2, 129.1, 128.7, 128.32, 128.28, 127.6 (q, $J = 31.9$ Hz), 123.9 (q, $J = 5.1$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.5$ Hz), 97.0, 68.0, 54.7, 46.2, 43.8, 21.4; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 518.1838; encontrado 518.1834.

5

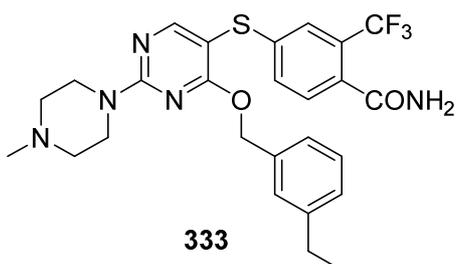


331

4-((4-((3-Isopropilbencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [331]. Una mezcla de **330** (13.5 mg, 0.0255 mmol) y KOH (28.6 mg, 0.511 mmol) en t -BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 7.8 mg (56%) de **331**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.80 (s a, 1H), 5.73 (s a, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 2.83 (septet, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 169.1, 168.7, 165.0, 161.8, 149.0, 142.4, 136.2, 131.3, 129.2, 129.0, 128.4, 127.7 (q, $J = 31.8$ Hz), 126.0, 125.5, 124.8, 123.8 (q, $J = 5.3$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.3$ Hz), 96.9, 68.2, 54.7, 46.2, 43.8, 34.0, 23.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 546.2151; encontrado 546.2159.

10

15



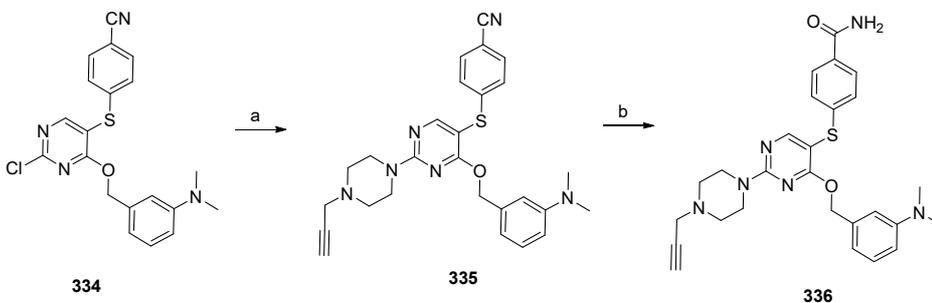
333

4-((4-((3-Etilbencil)oxi)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [333]. Una mezcla de **332** (9.4 mg, 0.0183 mmol) y KOH (21 mg, 0.366 mmol) en t -BuOH (1.5 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 5 mg (52%) de **333**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.77 (s a, 1H), 5.72 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 169.0, 168.7, 165.0, 161.7, 144.4, 142.3, 136.2, 131.3, 129.14, 129.08, 128.4, 127.7 (q, $J = 31.9$ Hz), 127.5, 127.0, 124.7, 123.8 (q, $J = 5.3$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.3$ Hz), 97.0, 68.1, 54.7, 46.1, 43.8, 28.7, 15.5; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 532.1994; encontrado 532.1994.

20

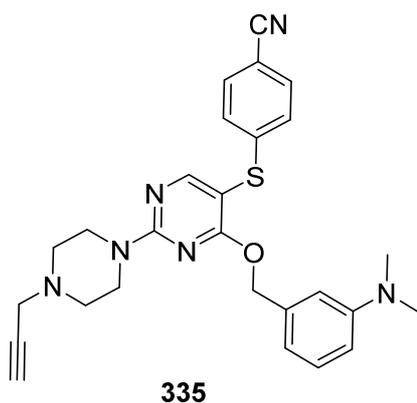
25

Ejemplo 38

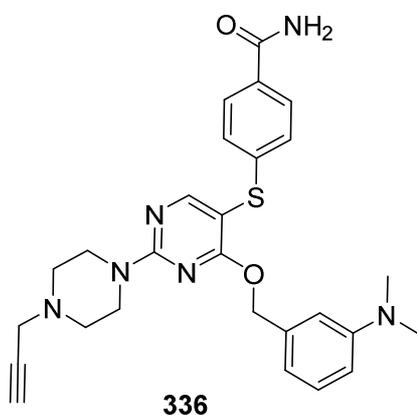


Esquema 51. Síntesis de 335 y 336.

Reactivos y condiciones: a. 1-(prop-2-in-1-yl)piperazina, Et_3N , DMF, 90 °C, 1 h; b. KOH, t -BuOH, 80 °C, 1.5 h.

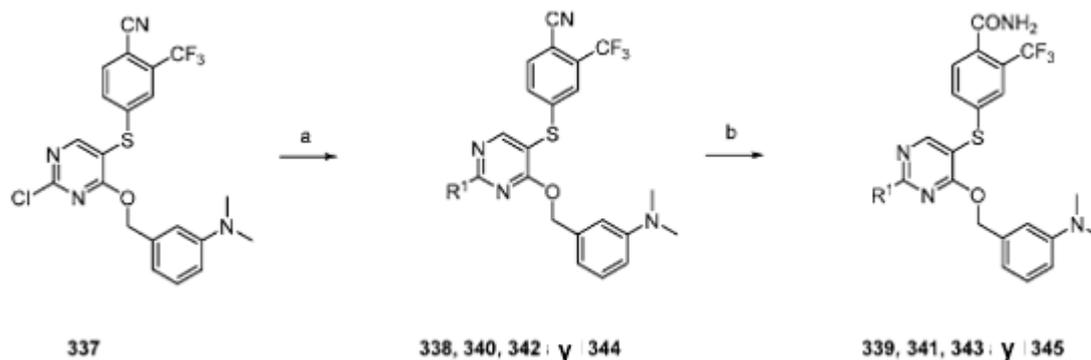


5 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [335].** A **334** (16.5 mg, 0.0416 mmol) se añadió 1-(prop-2-in-1-il)piperazina (46 mg, 0.208 mmol) y Et₃N (75 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) para dar como resultado 14.4 mg (71%) de **335**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 485.1.



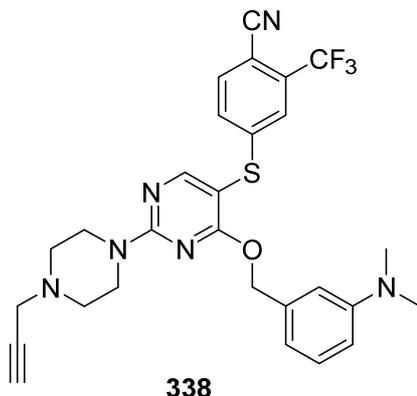
10 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [336].** Una mezcla de **335** (14.4 mg, 0.03 mmol) y KOH (33.3 mg, 0.594 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) para dar como resultado 10.9 mg (73%) de **336**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.02 (s a, 1H), 5.58 (s a, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.91-3.94 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.63-2.67 (m, 4H), 2.29 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.7, 164.9, 161.7, 150.6, 143.7, 137.1, 129.6, 129.0, 127.7, 125.7, 115.7, 112.1, 111.7, 97.8, 78.4, 73.7, 68.3, 51.6, 47.0, 43.9, 40.6; MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 503.1.

15 Ejemplo 39

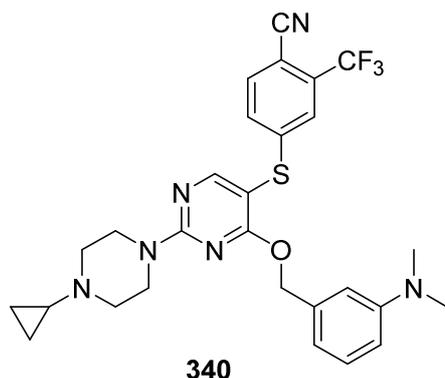


Esquema 52. Síntesis de 338-345.

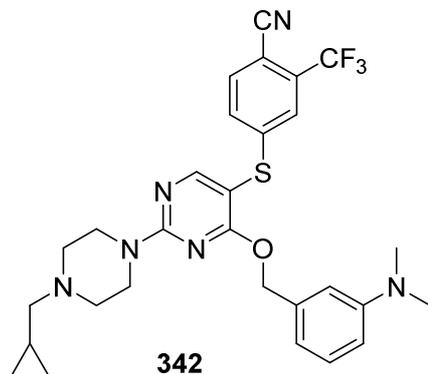
Reactivos y condiciones: a. amina, Et₃N, DMF, 90 °C, 1 h; b. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1.5 h.



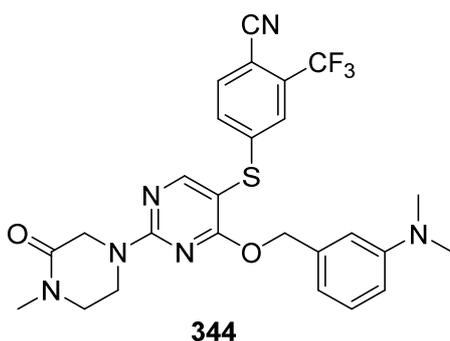
- 5 **4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [338].** A 337 (23.2 mg, 0.05 mmol) se añadió 1-(prop-2-in-1-il)piperazina (88 mg, 0.250 mmol) y Et₃N (50 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) para dar como resultado 19.7 mg (72%) de 338. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 553.0.



- 10 **4-((2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-4-((3-(dimetilamino)encil)oxi)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [340].** A 337 (28.6 mg, 0.0615 mmol) se añadió 1-ciclopropilpiperazina (61.2 mg, 0.3076 mmol) y Et₃N (100 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) para dar como resultado 25.7 mg (75%) de 340. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 555.1.



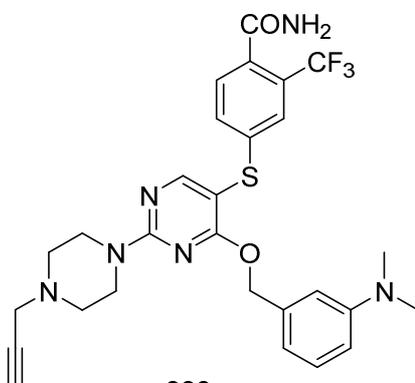
- 15 **4-((2-(4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-4-((3-(dimetilamino)encil)oxi)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [342].** A 337 (24.5 mg, 0.0527 mmol) se añadió 1-(ciclopropilmetil)piperazina (36.9 mg, 0.263 mmol) y Et₃N (50 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) para dar como resultado 23.7 mg (79%) de 342. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 569.1.



344

4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [344]. A 337 (31.8 mg, 0.0684 mmol) se añadió 1-metilpiperazin-2-ona (51.5 mg, 0.342 mmol) y Et₃N (50 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) para dar como resultado 31.8 mg (86%) de 344. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 543.1.

5

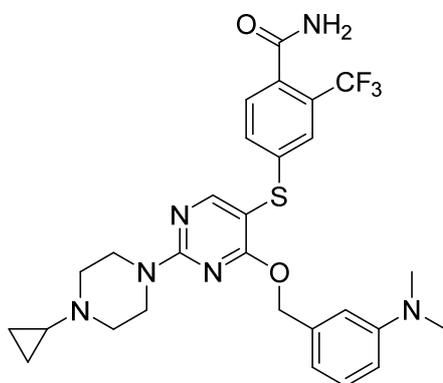


339

4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [339]. Una mezcla de 338 (19.7 mg, 0.0356 mmol) y KOH (40 mg, 0.713 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 7.8 mg (38%) de 339. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.55-6.58 (m, 2H), 5.93 (s a, 1H), 5.79 (s a, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.92-3.95 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.64-2.66 (m, 4H), 2.28 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): 169.2, 168.7, 164.9, 161.7, 150.6, 142.2, 136.9, 131.2, 129.1, 129.0, 128.8, 127.6 (q, *J* = 31.9 Hz), 123.7 (q, *J* = 5.0 Hz), 123.2 (q, *J* = 272.3 Hz), 116.1, 112.4, 111.9, 97.0, 78.3, 73.6, 68.4, 51.6, 46.9, 43.8, 40.6; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₀F₃N₆O₂S, 571.2103; encontrado 571.2086.

10

15

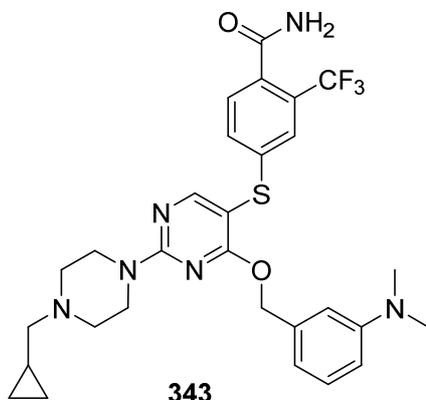


341

4-((2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-4-((3-(dimetilamino)encil)oxi)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [341]. Una mezcla de 340 (25.7 mg, 0.0463 mmol) y KOH (52 mg, 0.927 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 19 mg (72%) de 341. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H),

20

6.55-6.59 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.69 (m, 4H), 1.63-1.69 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 4H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 169.3, 168.7, 164.9, 161.7, 150.6, 142.3, 137.0, 131.2, 129.05, 128.99, 128.8, 127.6 (q, $J = 31.9$ Hz), 123.7 (q, $J = 5.0$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.3$ Hz), 116.1, 112.4, 112.0, 96.7, 68.3, 53.1, 43.9, 40.6, 38.5, 5.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 573.2260; encontrado 573.2264.



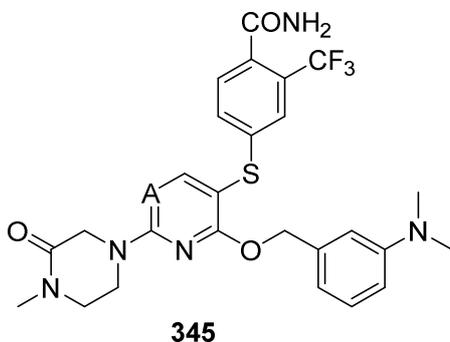
5

4-((2-(4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-4-((3-(dimetilamino)encil)oxi)pirimidin-5-il)tio)-2-

(trifluorometil)benzamida [343]. Una mezcla de 342 (23.7 mg, 0.0417 mmol) y KOH (46.8 mg, 0.833 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 15.4 mg (63%) de 343. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.55-6.59 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.93 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.61 (m, 4H), 2.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.88-0.95 (m, 1H), 0.54-0.59 (m, 2H), 0.13-0.16 (m, 2H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 169.3, 168.7, 164.9, 161.7, 150.6, 142.2, 137.0, 131.2, 129.1, 129.0, 128.8, 127.6 (q, $J = 31.8$ Hz), 123.7 (q, $J = 5.0$ Hz), 123.2 (q, $J = 272.4$ Hz), 116.1, 112.4, 112.0, 96.7, 68.3, 63.8, 53.0, 43.9, 40.6, 8.3, 4.0; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 587.2416; encontrado 587.2416.

10

15

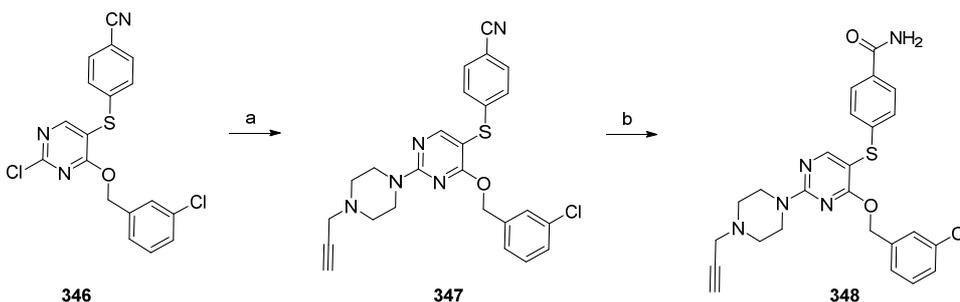


4-((4-((3-(Dimetilamino)encil)oxi)-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida

[345]. Una mezcla de 344 (31.8 mg, 0.0586 mmol) y KOH (65.8 mg, 1.172 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7 N), 20:1) para dar como resultado 22.7 mg (69%) de 345. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.92 (s a, 1H), 5.68 (s a, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.11-4.14 (m, 2H), 3.45-3.47 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.85 (s, 6H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 561.1896; encontrado 561.1902.

20

Ejemplo 40

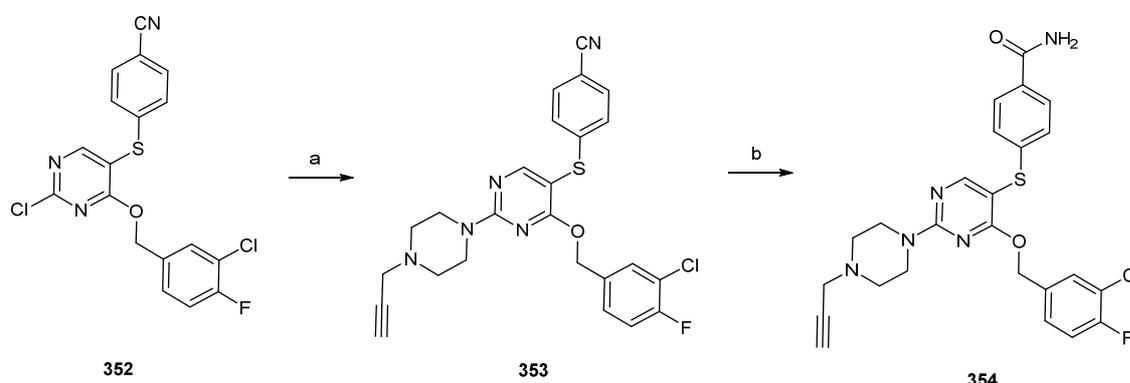


25

4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [350]. A **349** (12.5 mg, 0.0274 mmol) se añadió 1-(prop-2-in-1-il)piperazina (30.3 mg, 0.137 mmol) y Et₃N (50 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) para dar como resultado 12.5 mg (84%) de **350**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 544.0.

5 **4-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [351].** Una mezcla de **350** (12.5 mg, 0.023 mmol) y KOH (26 mg, 0.459 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 6.2 mg (48%) de **351**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.79 (s a, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.88-3.92 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 10 2.62-2.65 (m, 4H), 2.28 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.6, 142.0, 138.2, 134.2, 131.4, 129.8, 129.2, 129.1, 128.1, 127.7 (q, *J* = 31.9 Hz), 127.5, 125.4, 123.8 (q, *J* = 5.1 Hz), 123.2 (q, *J* = 272.3 Hz), 96.9, 78.3, 73.6, 67.0, 51.5, 46.9, 43.8; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₄ClF₃N₅O₂S, 562.1291; encontrado 562.1298.

Ejemplo 42



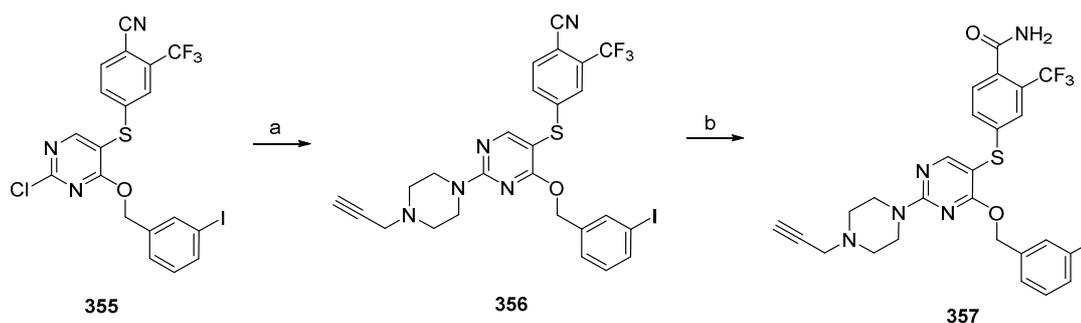
Esquema 55. Síntesis de **353** y **354**.

Reactivos y condiciones: a. 1-(prop-2-in-1-il)piperazina, Et₃N, DMF, 90 °C, 1 h; b. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1.5 h.

20 **4-((4-((3-Cloro-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [353].** A **352** (24.7 mg, 0.0608 mmol) se añadió 1-(prop-2-in-1-il)piperazina (67.2 mg, 0.304 mmol) y Et₃N (100 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) para dar como resultado 24.5 mg (82%) de **353**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 494.0.

25 **4-((4-((3-Cloro-4-fluorobencil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [354].** Una mezcla de **353** (24.5 mg, 0.05 mmol) y KOH (56 mg, 0.99 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 19.1 mg (75%) de **354**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 6.02 (s a, 1H), 5.70 (s a, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.62-2.66 (m, 4H), 2.29 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.4 (d, *J* = 52.7 Hz), 165.0, 161.4, 158.4, 156.8, 143.4, 133.4, 130.1, 129.7, 127.9, 127.2 (d, *J* = 11.9 Hz), 125.9, 120.9 (d, *J* = 17.9 Hz), 116.4 (d, *J* = 23.9 Hz), 98.0, 78.3, 73.8, 66.5, 51.7, 47.2, 43.9; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₄ClFN₅O₂S, 512.1323; encontrado 512.1330.

Ejemplo 43



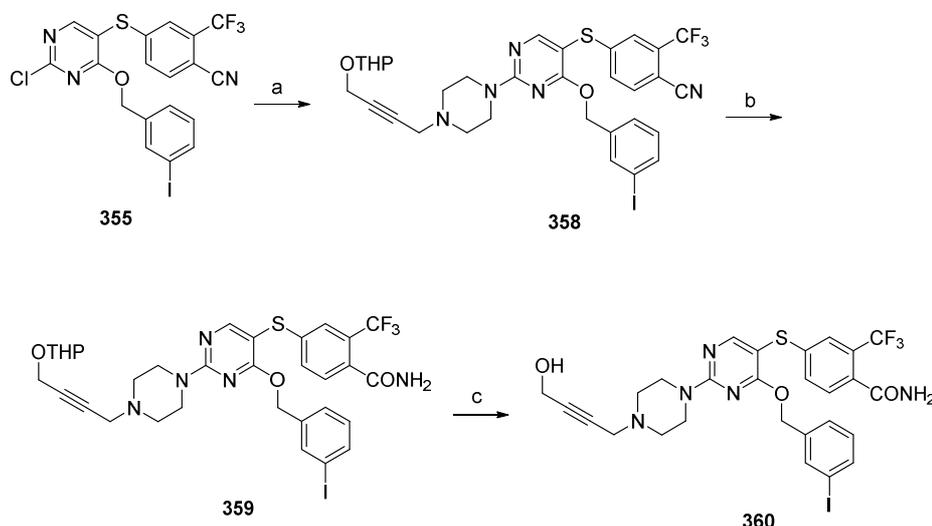
Esquema 56. Síntesis de **356** y **357**.

Reactivos y condiciones: a. 1-(prop-2-in-1-il)piperazina, Et₃N, DMF, 90 °C, 1 h; b. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1.5 h.

4-((4-((3-Iodobencil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [356]. A **355** (46.7 mg, 0.0853 mmol) se añadió 1-(prop-2-in-1-il)piperazina (94.3 mg, 0.426 mmol) y Et₃N (100 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) para dar como resultado 37.5 mg (69%) de **356**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 636.2.

4-((4-((3-Iodobencil)oxi)-2-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [357]. Una mezcla de **356** (37.5 mg, 0.059 mmol) y KOH (66.2 mg, 1.18 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 20:1) para dar como resultado 21.7 mg (56%) de **357**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.80 (s a, 1H), 5.78 (s a, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.89-3.92 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.28 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.0, 168.4, 165.1, 161.6, 142.1, 138.6, 136.9, 136.4, 131.4, 130.3, 129.3, 128.9, 127.7 (q, *J* = 31.9 Hz), 126.5, 123.8 (q, *J* = 5.2 Hz), 123.2 (q, *J* = 272.6 Hz), 96.9, 94.1, 78.3, 73.6, 66.9, 51.5, 46.9, 43.8; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₄F₃N₅O₂S, 654.0648; encontrado 654.0644.

15 Ejemplo 44



Esquema 57. Síntesis de 358-360.

Reactivos y condiciones: a. 1-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazina, Et₃N, DMF, 90 °C, 1 h; b. KOH, *t*-BuOH, 70 °C, 1.5 h; c. PPTS, EtOH, 60 °C, durante la noche.

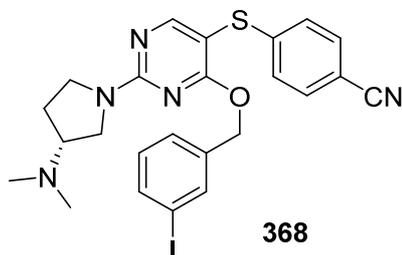
4-((4-((3-Iodobencil)oxi)-2-(4-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [358]. A **355** (45.8 mg, 0.0836 mmol) se añadió 1-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazina (79.7 mg, 0.33 mmol) y Et₃N (100 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 1:4) para dar como resultado 45.9 mg (73%) de **358**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 750.2.

4-((4-((3-Iodobencil)oxi)-2-(4-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [359]. Una mezcla de **358** (45.9 mg, 0.0612 mmol) y KOH (68.7 mg, 1.22 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 22.9 mg (49%) de **359**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 768.1.

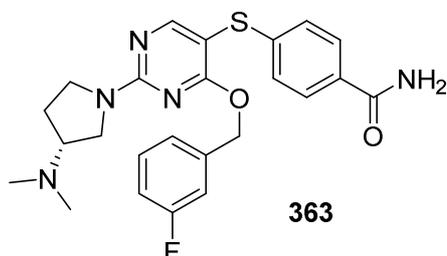
4-((2-(4-(4-Hidroxibut-2-in-1-il)piperazin-1-il)-4-((3-Iodobencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)-2-(trifluorometil)benzamida [360]. Una mezcla de **359** (22.9 mg, 0.03 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió PPTS (1 mg, 0.004 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N, 10:1) para proporcionar 12.0 mg (59%) de **360**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.7, 1H), 5.78 (s a, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.89-3.95 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.61-2.65 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 169.0, 168.4, 165.1, 161.6, 142.1, 138.5, 136.9, 136.4, 131.4, 130.3, 129.3, 129.0, 127.7 (q, *J* = 31.9 Hz), 126.6, 123.8 (q, *J* = 5.0 Hz), 123.2 (q, *J* = 272.4 Hz), 96.9, 94.1, 83.7, 80.5, 66.9, 51.7, 51.2, 47.3, 43.8; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₆F₃N₅O₃S, 684.0753; encontrado 684.0753.

Ejemplo 45

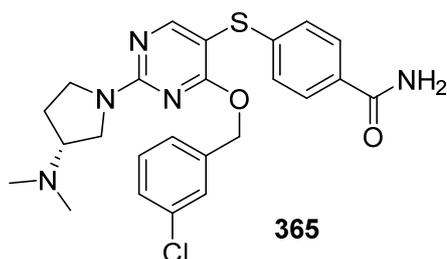
se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 40:1) para dar como resultado 29.3 mg (82%) de **366**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 510.0/512.0.



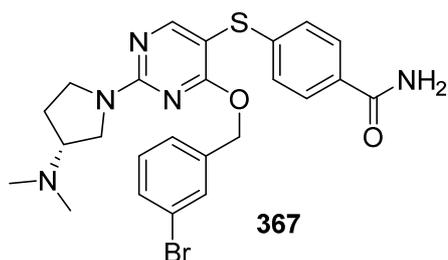
5 **(R)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-yodobencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [366]**. A una solución de (3-yodofenil)metanol (40 µl, 0.311 mmol) en CH₃CN (3 ml) se añadió NaH (7.0 mg, 0.292 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **361** (26.3 mg, 0.0731 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 40:1) para dar como resultado 33.8 mg (83%) de **366**. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 558.1.



15 **(R)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-fluorobencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [363]**. Una mezcla de **362** (24.8 mg, 0.0552 mmol) y KOH (61.91 mg, 1.1033 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 21.1 mg (82%) de **363**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.72 (s a, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.2, 164.9, 163.5, 161.9, 160.2, 143.6, 139.2, 129.8 (d, *J* = 27.8 Hz), 127.8, 125.9, 122.9, 114.6 (d, *J* = 24.9 Hz), 114.2 (d, *J* = 27.8 Hz), 97.6, 66.8, 65.3, 51.3, 45.9, 44.3, 30.1; MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 468.1.

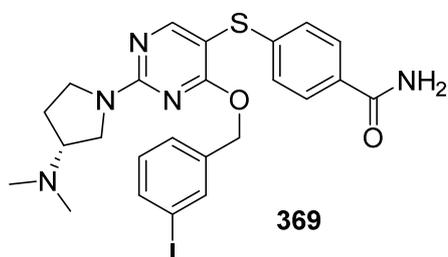


25 **(R)-4-((2-(3-(3-clorobencil)oxi)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [365]**. Una mezcla de **364** (22.6 mg, 0.0485 mmol) y KOH (54.43 mg, 0.97 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 17.4 mg (74%) de **365**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.04 (s a, 1H), 5.69 (s a, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 9.4 Hz, 6H), 2.21-2.25 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.2, 164.9, 160.2, 143.6, 138.7, 134.2, 129.9, 129.6, 127.9, 127.8, 127.6, 125.8, 125.6, 97.4, 66.9, 65.3, 51.2, 45.9, 44.3, 30.2; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₇ClN₅O₂S, 484.1574; encontrado 484.1588.



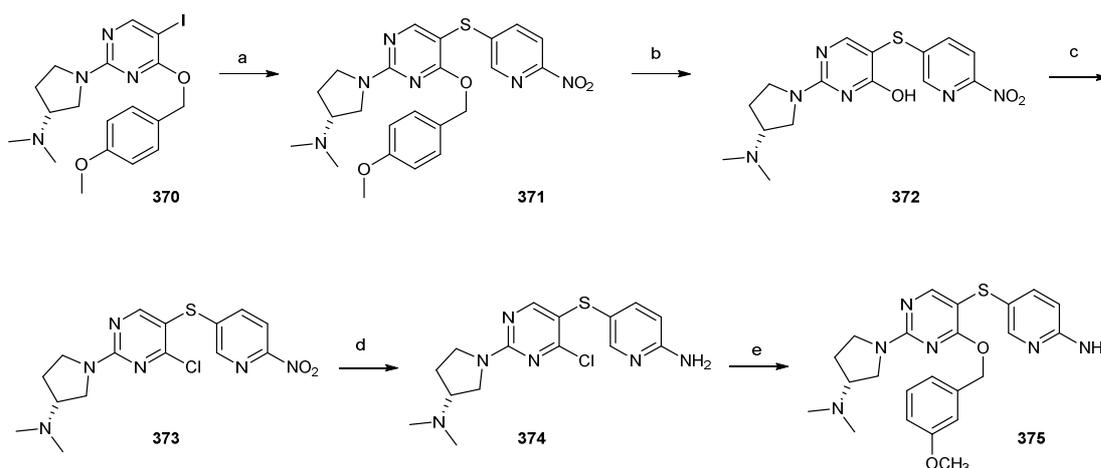
5 **(R)-4-((4-((3-Bromobencil)oxi)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [367]**. Una mezcla de **366** (29.3 mg, 0.0574 mmol) y KOH (64.4 mg, 1.148 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 15.9 mg (52%) de **367**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06-7.13 (m, 4H), 6.04 (s a, 1H), 5.67 (s a, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 10.9 Hz, 6H), 2.22-2.25 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 168.7, 168.2, 164.9, 160.2, 143.6, 138.9, 130.9, 130.6, 130.5, 129.9, 127.8, 126.1, 125.7, 122.3, 97.3, 66.8, 65.3, 51.2, 45.9, 44.3, 30.4; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₇BrN₅O₂S, 528.1069; encontrado 528.1052.

10



15 **(R)-4-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-iodobencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)benzamida [369]**. Una mezcla de **368** (33.8 mg, 0.0606 mmol) y KOH (68.04 mg, 1.212 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 18.8 mg (54%) de **369**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 6.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H), 2.23 (m, 1H), 1.92 (m, 1H); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₇I N₅O₂S, 576.0930; encontrado 576.0952.

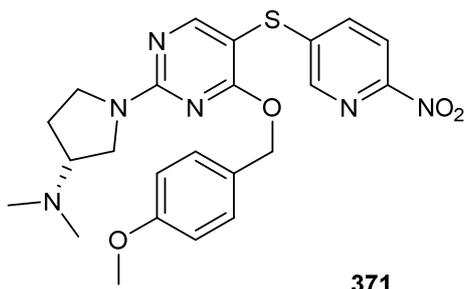
Ejemplo 46



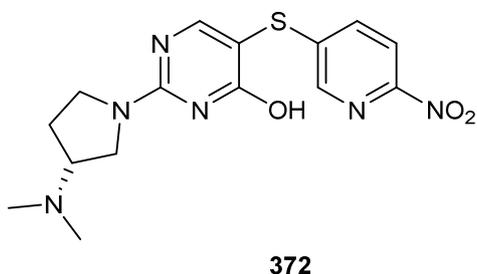
20

Esquema 59. Síntesis de 371-375.

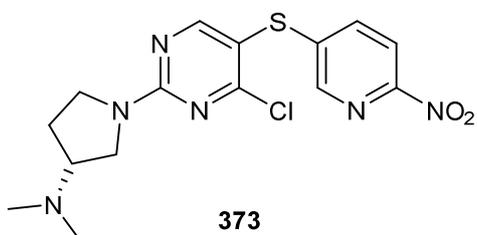
Reactivos y condiciones: a. 6-nitropiridina-3-tiol, tiofeno-2-carboxilato de cobre(I), K₂CO₃, DMF, 120 °C, 20 h; b. TFA, CH₂Cl₂, ta, 16 h; c. POCl₃, DIEA, 75 °C, 1 h; d. polvo de Fe, AcOH, ta, durante la noche; e. (3-metoxifenil)metanol, NaH, CH₃CN, ta, 3 h.



5 **(R)-1-(4-(Benciloxi)-5-((6-nitropiridin-3-il)tio)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina [371]**. Una mezcla de **370** (0.768 g, 1.69 mmol) y K_2CO_3 (0.701 g, 5.07 mmol) en DMF (5 ml) se purgó y se volvió a llenar tres veces con argón. Se añadió tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (0.129 g, 0.676 mmol) y se purgó y se volvió a llenar dos veces con argón. Se añadió 6-nitropiridina-3-tiol (0.343 g, 2.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 200:1 to 40:1) para dar como resultado 0.649 g (80%) de **371**. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 483.2.

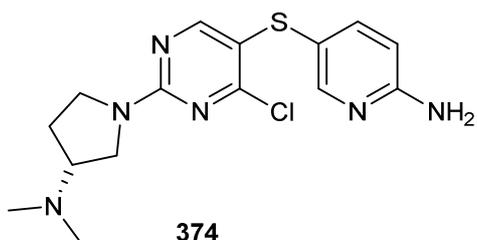


10 **(R)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-((6-nitropiridin-3-il)tio)pirimidin-4-ol [372]**. A una solución de **371** (0.649 g, 1.34 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió TFA (4 ml) gota a gota durante 5 minutos y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1 to 8:2) para dar como resultado 0.351 g (72%) de **372**. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 363.2.

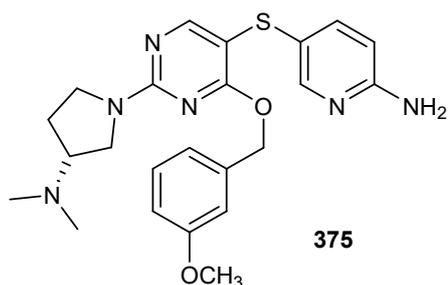


15 **(R)-1-(4-Cloro-5-((6-nitropiridin-3-il)tio)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina [373]**. **372** (0.351 g, 0.968 mmol), $POCl_3$ (3.4 ml) and DIEA (0.423 ml, 2.42 mmol) were heated at 75 °C durante 1 h. Tras enfriar a ta, la mezcla de reacción se añadió a un vaso de precipitados que contenía hielo picado. Tras la inactivación completa del $POCl_3$, se añadió cuidadosamente Na_2CO_3 sólido hasta pH ~ 9. Esto se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 100:0 to 95:5) para dar como resultado 139.5 mg (38%) de **373**. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 381.0.

20



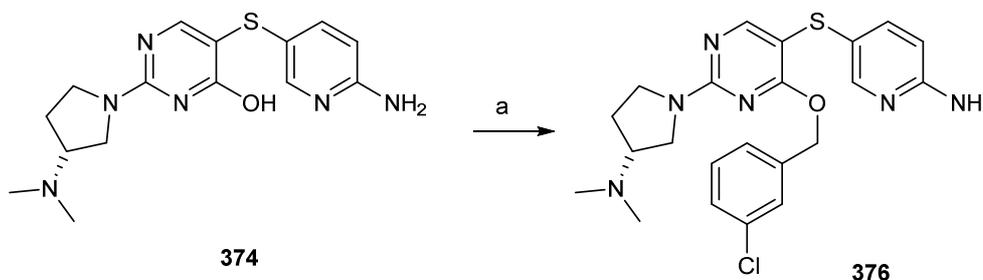
25 **(R)-5-((4-Cloro-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [374]**. Una mezcla de **373** (139.5 mg, 0.366 mmol) y polvo de hierro (82 mg, 1.465 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó a ta durante overnight. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 :MeOH, 100:0 to 90:10) para dar como resultado 78.1 mg (61%) de **374**. MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 351.1.



5 **(R)-5-((2-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [375].** A una solución de (3-metoxifenil)metanol (42 μ l, 0.338 mmol) en CH_3CN (3 ml) se añadió NaH (9.5 mg, 0.394 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **374** (39.5 mg, 0.113 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7 N), 20:1) para dar como resultado 12 mg (23%) de **375**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.19 (s, 1H), 1.76-1.88 (m, 3H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 453.2073; encontrado 453.2051.

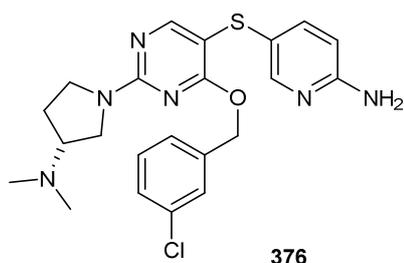
10

Ejemplo 47



Esquema 60. Síntesis de 376.

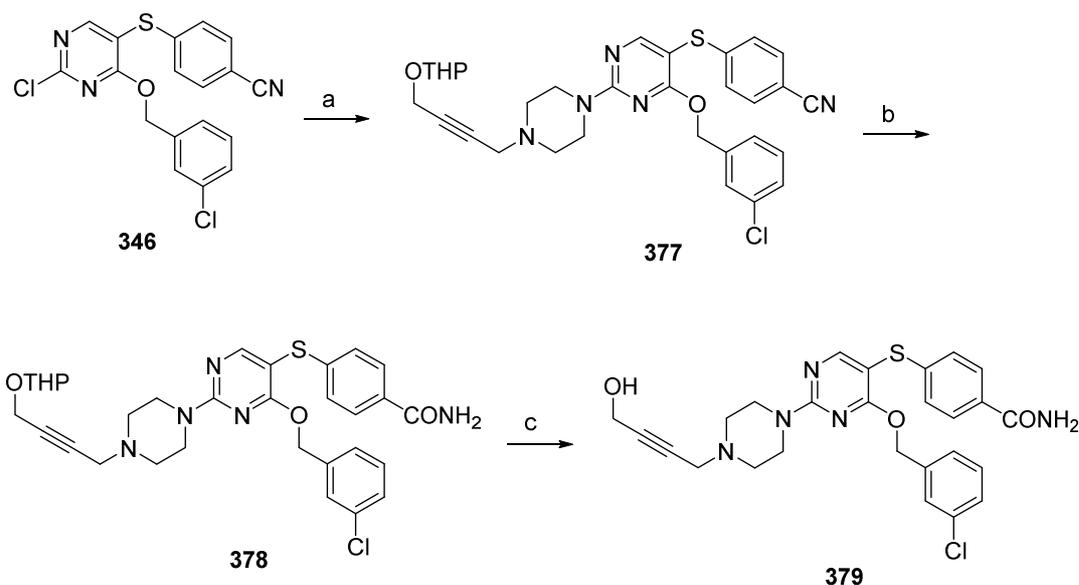
Reactivos y condiciones: a. (3-clorofenil)metanol, NaH, CH_3CN , ta, 3 h.



15 **(R)-5-((4-((3-Clorobencil)oxi)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)tio)piridin-2-amina [376].** A una solución de (3-clorofenil)metanol (41 μ l, 0.351 mmol) en CH_3CN (3 ml) se añadió NaH (9.8 mg, 0.410 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. a ta. A continuación se añadió **374** (41.1 mg, 0.117 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por CCF preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7 N), 20:1) para dar como resultado 9 mg (17%) de **376**. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.13-7.16 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.16-2.21 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{OS}$, 457.1577; encontrado 457.1561.

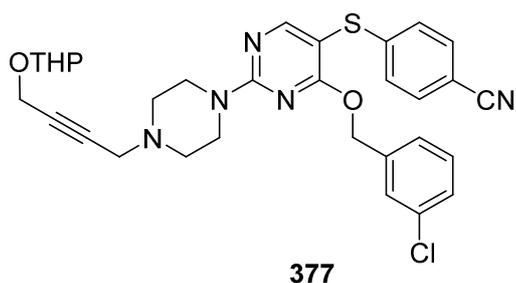
20

25 Ejemplo 48



Esquema 61. Síntesis de 377-379.

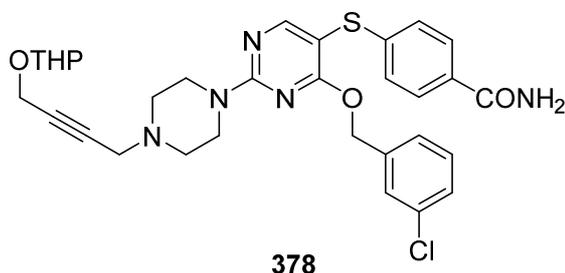
Reactivos y condiciones: a. 1-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazina, Et₃N, DMF, 90 °C, 1 h; b. KOH, *t*-BuOH, 70 °C, 1.5 h; c. PPTS, EtOH, 60 °C, durante la noche.



5

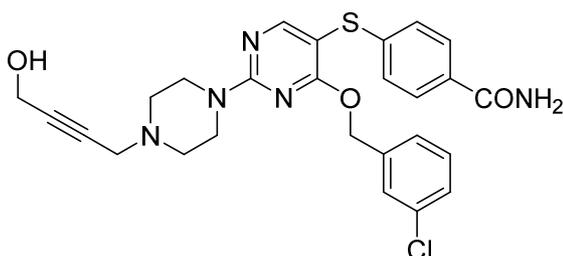
4-((4-((3-Chlorobenzil)oxi)-2-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzonitrilo [377]. A 346 (24.9 mg, 0.065 mmol) se añadió 1-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazina (55.5 mg, 0.233 mmol) y Et₃N (100 µl) en DMF (1 ml) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (hexano:EtOAc, 1:4) para dar como resultado 28.2 mg (73%) de 377. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 590.1.

10



4-((4-((3-Chlorobenzil)oxi)-2-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)but-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [378]. Una mezcla de 377 (28,2 mg, 0.0478 mmol) y KOH (26,8 mg, 0.478 mmol) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1.5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N), 15:1) para dar como resultado 22 mg (46%) de 378. MS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ 608.3.

15



379

5 **4-((4-((3-Chlorobenzil)oxi)-2-(4-(4-hidroxi-but-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin-5-il)tio)benzamida [379].** Una mezcla de **378** (13.4 mg, 0.022 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió PPTS (1 mg, 0.004 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por CCF preparativa (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7 N, 10:1) para proporcionar 6.2 mg (54%) de **379**. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 8.26 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.66 (m, 4H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄): δ 171.3, 169.4, 165.4, 162.3, 144.0, 139.6, 135.0, 131.2, 130.5, 129.0, 128.6, 128.1, 126.6, 126.2, 99.5, 85.3, 79.4, 67.9, 52.3, 50.6, 47.6, 44.3; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇ClN₅O₃S, 524.1523; encontrado 524.1508.

10 **Ejemplo 49** Ensayo de escisión de la caspasa.

15 **Caspase3, 7 activación.** Las células MOLM-13 (30,000 células/pocillo) se sembraron en placas de 96 pocillos negras (Corning Cat. N.º 3603) en 40 µl de medio RPMI, y se dejaron en una incubadora (37°C, 5% CO₂) durante hasta 24 h. Las células se tratador durante 16 h con compuestos o DMSO (control) a las concentraciones deseadas en 50 µl de medio. Los fármacos se añadieron en pocillos por triplicado. Las tra exposición de las células a los inhibidores de Hsp70, se añadieron a cada pocillo 50 µl de tampón que contenía HEPES 10 mM (pH 7.5), EDTA 2 mM, 0.1% de CHAPS y el sustrato de caspasa Z-DEVD-R110 a 25 µM. Las placas se incubaron hasta que se estabilizó la señal, y a continuación se midió la señal de fluorescencia de cada pocillo en un lector de microplacas Analyst GT. El aumento porcentual en células apoptóticas se calculó por comparación con las lecturas de fluorescencia obtenidas a partri de las células tratadas *versus* las células control.

20 Los resultados ilustrativos se describen en la Tabla 7, a continuación.

Tabla 7. Resultados ilustrativos del ensayo de activación de la caspasa.

Compuestos	c*
10	C
11	B
13	C
29	C
30	C
32	B
36	D
37	C
43	C
44	C
45	B
47	C
49	B
56	E
58	C

Compuestos	<i>c*</i>
62	C
63	E
65	C
66	B
67	B
68	D
70	A
73	D
74	C
77	B
78	C
79	B
80	C
81	D
83	C
84	B
92	C
93	D
96	C
100a	A
100b	B
100c	A
100d	E
100e	A
100f	C
100g	A
100h	B
100i	C
100j	B
100m	B
100n	E
100o	E
100q	C
100r	D

ES 2 774 975 T3

Compuestos	<i>c*</i>
100s	B
100t	C
100u	C
100v	E
100w	C
100x	A
101	A
102	B
108	A
109	A
110	B
111	A
112	A
113	A
114	A
115	B
116	A
117	B
118	C
121	B
122	B
123	B
124	A
125	A
126	B
127	C
131	A
132	A
133	A
134	B
135	B
136	A
137	A
138	A

Compuestos	<i>c*</i>
139	A
141	D
146c	B
146e	C
151	A
152	B
153	A
154	A
155	A
156	B
157	A
158	A
167	E
168	E
179a	E
179c	E
182	E
185a	D
185b	D
185d	C
185e	A
187	D
190a	B
190b	B
190e	A
190g	E
190h	E
190j	A
190k	A
190m	A
190n	B
190o	A
190p	A
190q	A

Compuestos	<i>c*</i>
190r	B
190t	A
190u	A
190v	A
193	E
195	E
198	A
205	C
206	C
207	C
208	A
212	A
213	E
214	C
218	A
225	B
226	B
227	E
228	A
229	B
282	E
283	E
284	C
299	B
304	E
311	E
313	E
315	D
317	E
319	E
321	A
323	A
326	A
329	C

Compuestos	c*
331	E
333	D
336	A
339	C
341	E
343	E
345	D
348	C
351	D
354	A
357	B
360	B
363	B
365	B
367	B
369	B
375	A
376	A
379	A

*Concentración a la que se alcanza el 50% de la señal máxima.

A: $c < 0.2 \mu\text{M}$;

B: $0.2 \mu\text{M} \leq c < 0.4 \mu\text{M}$;

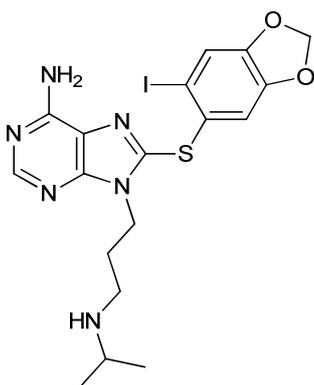
C: $0.4 \mu\text{M} \leq c < 1.0 \mu\text{M}$;

5 D: $1.0 \mu\text{M} \leq c < 1.2 \mu\text{M}$; y

E: $c \geq 1.2 \mu\text{M}$

Ejemplo 50 Efectos de los inhibidores de Hsp70 sobre células con resistencia al inhibidor de Hsp 90.

Líneas celulares: Las células MDA-MB-468 se obtuvieron de la American Type Culture Collection. Las células DLBCL se describieron en Cerchiatti LC, *et al.* *BCL6 repression of EP300 in human diffuse large B cell lymphoma cells provides a basis for rational combinatorial therapy.* J Clin Invest. Dec 1, 2010; 120(12): 4569–4582; y Cerchiatti LC, *et al.* *A purine scaffold Hsp90 inhibitor destabilizes BCL-6 and has specific antitumor activity in BCL-6-dependent B cell lymphomas.* Nat Med. 2009 Dec;15(12):1369-76. Las células MDA-MB-468 se hicieron crecer en DME/F12 con FBS al 10% y penicilina al 1% y estreptomycin. Las células OCI-LY1R se desarrollaron mediante incubación continua de células OCI-LY1 con concentraciones subóptimas de PU-H71 (representado gráficamente a continuación) con posterior selección de los clones resistentes. Las células OCI-LY1, OCI-LY1R y OCI-LY7 cells se cultivaron en IMDM suplementado con FBS al 20%, glutamax al 1% y penicilina al 1% y estreptomycin. Las células OCI-LY3, FARAGE, HBL1, Karpas422, MD901, U2932, SU-DHL4, SU-DHL6, RCK8 y TMD8 se hicieron crecer en RPMI con FBS al 10%, glutamax al 1% y penicilina al 1% y estreptomycin.



PU-H71

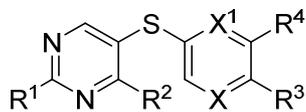
5 Transferencia Western: Las células se sembraron en placas y se trataron al día siguiente con las concentraciones de fármaco indicadas durante 24 h. Las células se recogieron y se extrajeron proteínas en Tris 20 mM pH 7.4, NaCl 25 mM, tampón NP-40 al 1 %. 30-50 μ g de proteína total se sometió a SDS-PAGE, se transfirieron a membranas de nitrocelulosa y se incubaron con los anticuerpos indicados. P-Akt, BID, Mcl1, Caspase 9, caspase 3, caspase 7 y anticuerpos Bcl-XL se adquirieron de Cell Signaling Technology; el anticuerpo Bax de Santa Cruz Biotechnology; Ab PARP escindido de Promega; y Ab β -actina de Sigma. Las transferencias se lavaron con TBS-Tween 20 al 0.1% y se incubaron con el anticuerpo secundario conjugado con HRP adecuado. La señal quimioluminiscente se detectó usando el sistema de detección de quimioluminiscencia amplificado (Amersham Biosciences) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

15 Inhibición del crecimiento: Se sembraron 5,000 células por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos de color negro y se trataron al día siguiente con los compuestos indicados mediante diluciones en serie 1/2. La placa se incubó durante 72 h después de lo cual, el crecimiento se midió usando el ensayo de viabilidad celular CellTiter-Glo Luminescent (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se calculó la inhibición de crecimiento celular en porcentaje mediante comparación de lecturas de luminiscencia obtenidas de células tratadas frente a control, teniendo en cuenta la población celular inicial. La señal de luminiscencia en cada pocillo se midió usando el lector de microplacas Analyst GT (Molecular Devices).

20 Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención proporcionados pueden activar caspasas, inducir la muerte celular e inhibir el crecimiento celular en células cancerosas resistentes a inhibidores de Hsp90 (Figura 1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

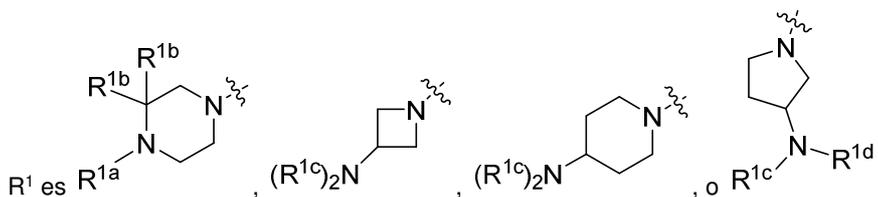


I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es -N= o -CH=;

X¹ es -N= o -C(R⁵)=;

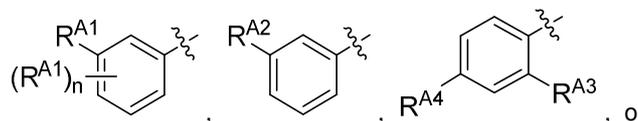


10 R^{1a} es o C₁₋₆ alifático de cadena lineal opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -OH o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^{1b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o dos grupos R^{1b} se toman opcionalmente de forma conjunta para formar un grupo oxo;

cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 R² es -O-CH₂-Anillo A, -NH-CH₂-Anillo A, o -O-CH₂CH₂-Anillo A;



Anillo A es fenilo no sustituido, furanilo no sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido con R^{A5};

20 cada uno de R^{A1} es independientemente halógeno, -CN, -C(O)N(R)₂, -N(R)₂, -OR, -C(O)R, -N₃, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

25 R^{A2} es -Cl, -Br, -I, -CN, -C(O)N(R)₂, -N(R)₂, -OR, -C(O)R, -N₃, alquilo C₁₋₄ sin ramificación en la posición bencílica y opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

n es de 1 a 4;

R^{A3} es -H o -F;

R^{A4} es -F o -OR;

30 R^{A5} es -OR o -N(R)₂;

R³ es -C(O)N(R^{3a})₂, -OR^{3b}, -C(O)H, -C(O)OR, o -N(R^{3c})₂;

cada R^{3a} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno o 1-pirrolidinilo;

R^{3b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo, o -N(R)₂;

cada R^{3c} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, oxo, o -N(R)₂;

5 R⁴ es R o halógeno; y

R⁵ es hidrógeno, metilo o -N(R)₂;

donde el término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluidos grupos alquilo de cadena lineal, grupo alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíciclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es -N=.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es -CH=.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde

(i) R³ es -C(O)NH₂; o

(ii) R³ es -N(R^{3c})₂; preferentemente donde cada R^{3c} es hidrógeno.

15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde

(i) R⁴ es -CF₃; o

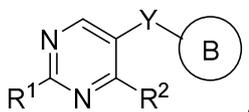
(ii) R⁴ es halógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde

(i) X¹ es -C(R⁵)=; preferentemente donde R⁵ es hidrógeno; o

20 (ii) X¹ es -N=.

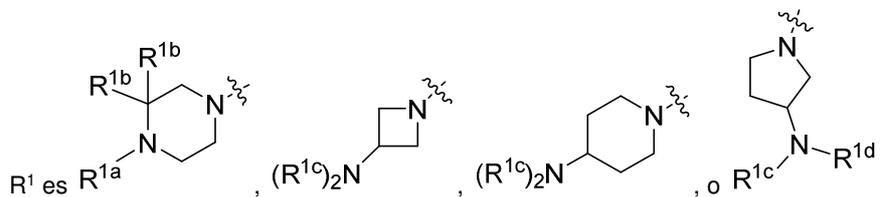
7. Un compuesto de fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

25 Y es -S-;

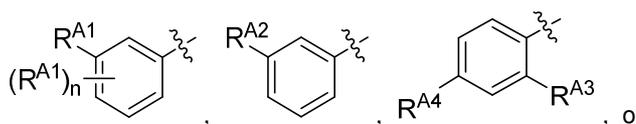


R^{1a} es o C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -OH, o heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

30 cada R^{1b} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o dos grupos R^{1b} se toman opcionalmente de forma conjunta para formar un grupo oxo;

cada uno de R^{1c} y R^{1d} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R² es -O-CH₂-Anillo A, -NH-CH₂-Anillo A, o -O-CH₂CH₂-Anillo A;



Anillo A es fenilo no sustituido, furanilo no sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido con R^{A5} ;

5 cada uno de R^{A1} es independientemente halógeno, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

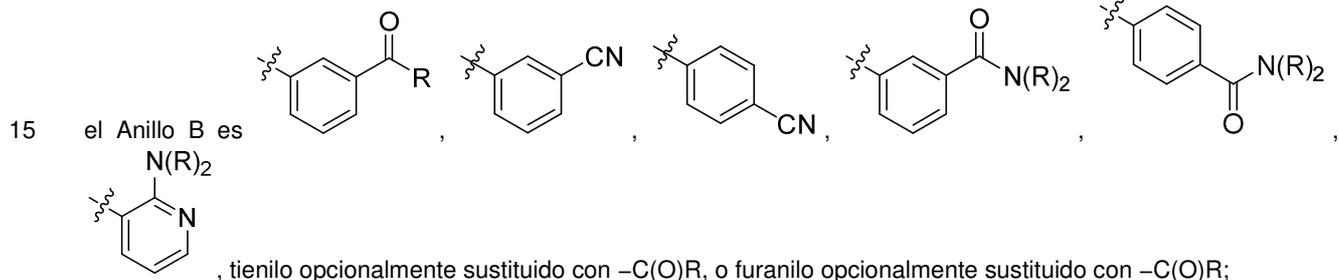
10 R^{A2} es $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-OR$, $-C(O)R$, $-N_3$, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o un heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

n es de 1 a 4;

R^{A3} es $-H$ o $-F$;

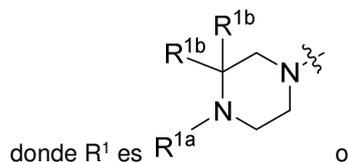
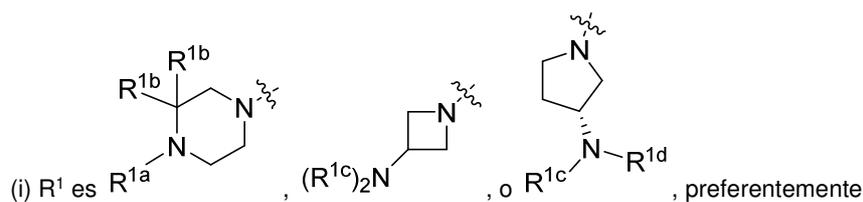
R^{A4} es $-F$ o $-OR$;

R^{A5} es $-OR$ o $-N(R)_2$; y

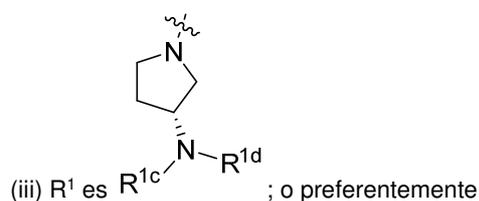


donde el término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluidos grupos alquilo de cadena lineal, grupo alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo.

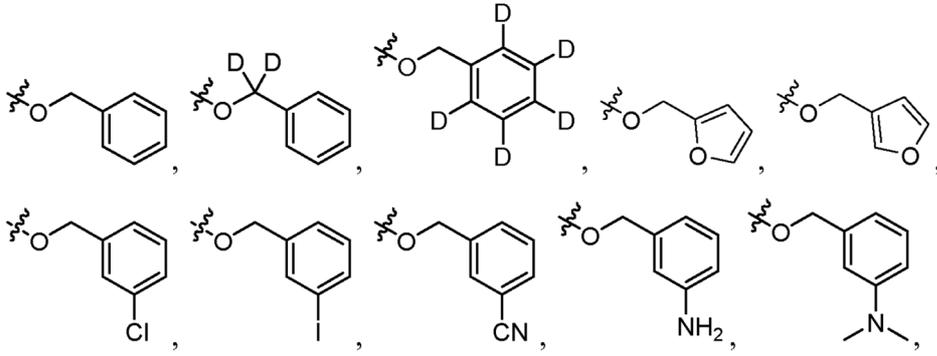
20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde

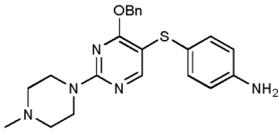


(ii) cada R^{1c} es independientemente alquilo C_{1-4} ; o



11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R² es un grupo seleccionado de:

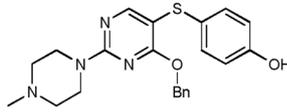




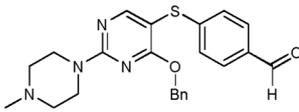
10



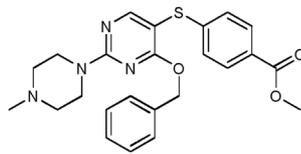
32



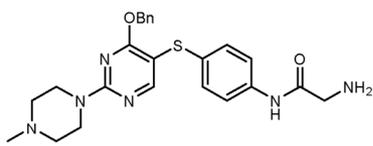
37



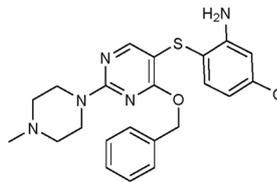
45



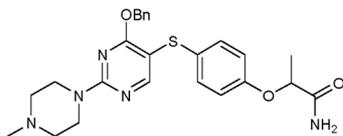
49



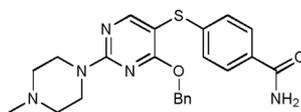
58



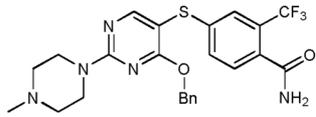
62



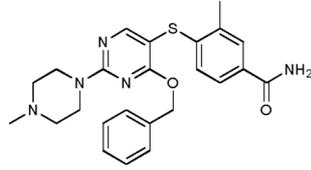
65



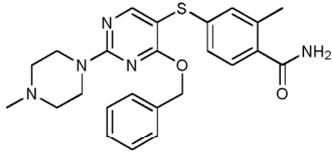
66



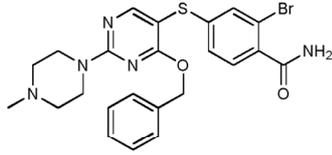
70



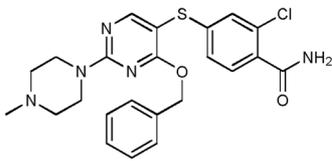
73



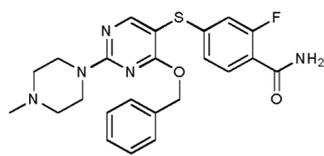
74



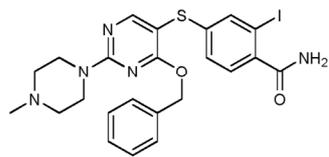
77



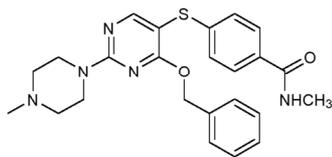
78



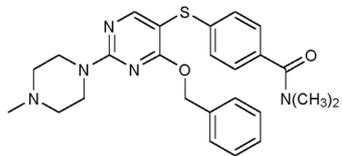
79



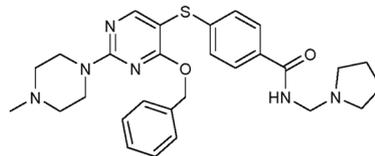
80



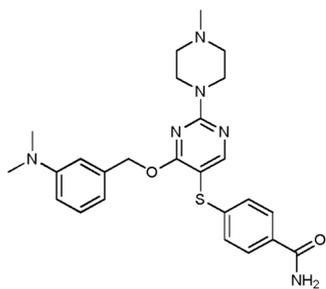
83



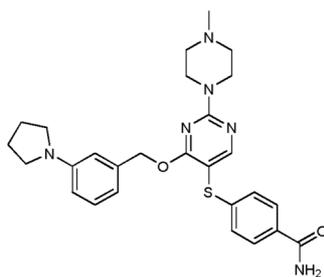
84



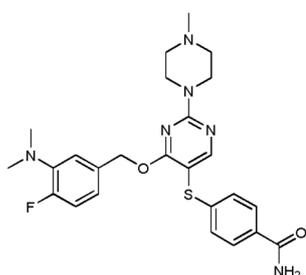
92



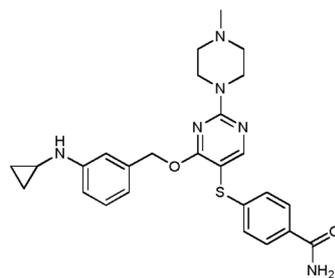
100a



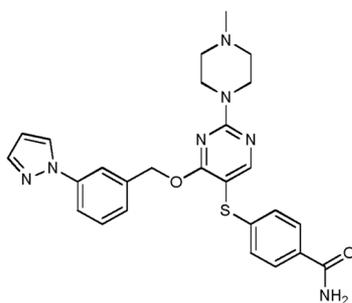
100b



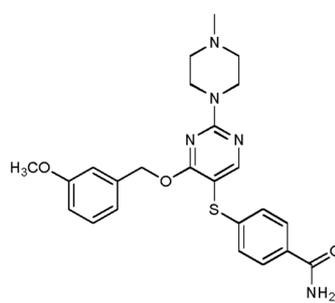
100c



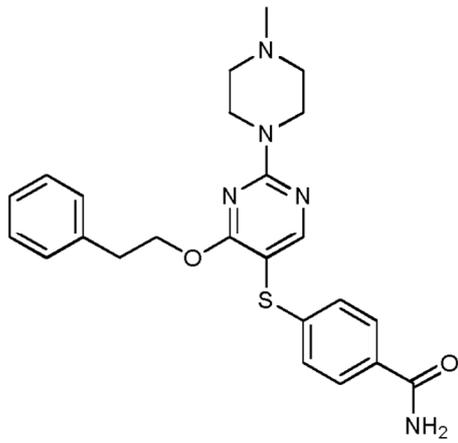
100e



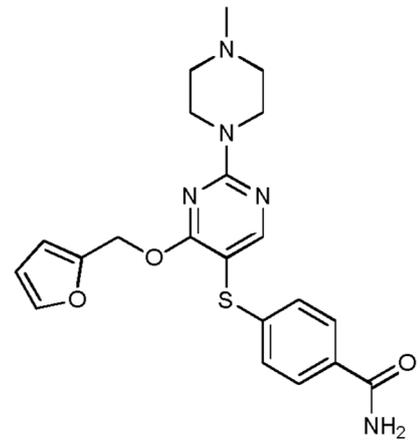
100f



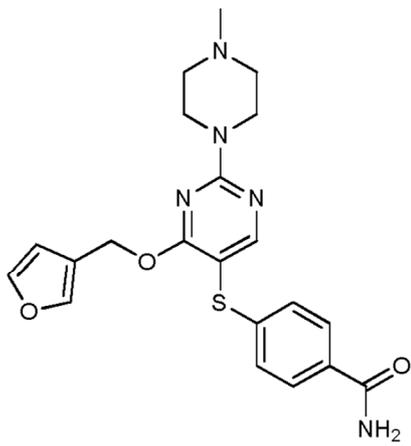
100g



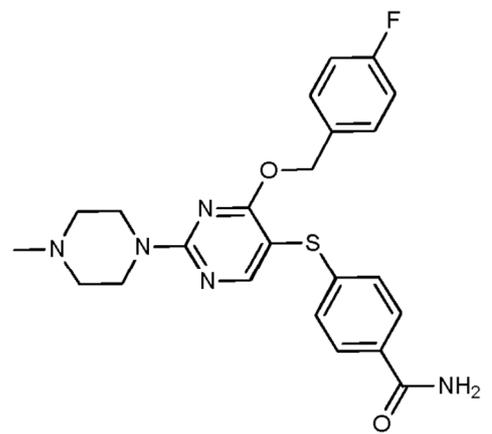
100h



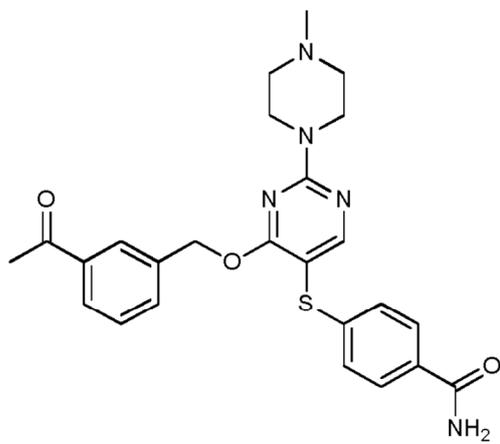
100i



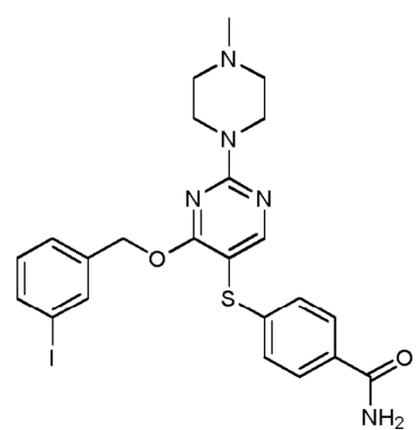
100j



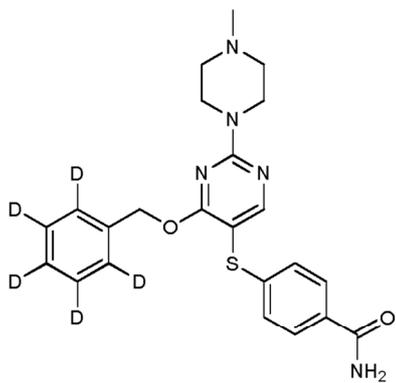
100m



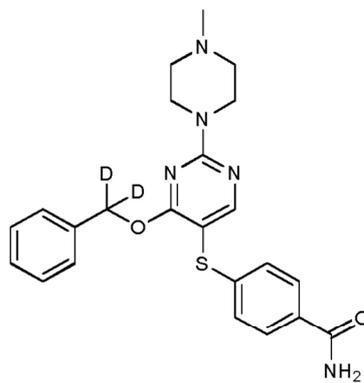
100q



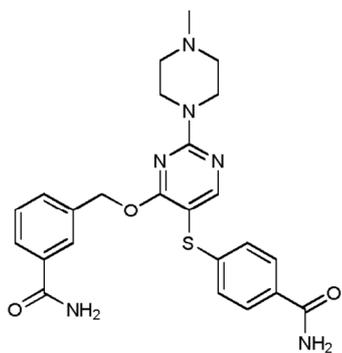
100s



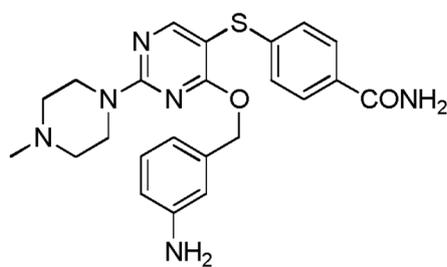
100t



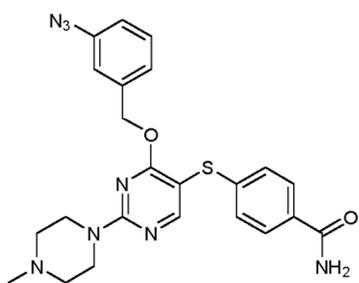
100u



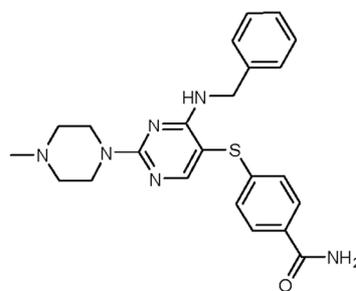
100w



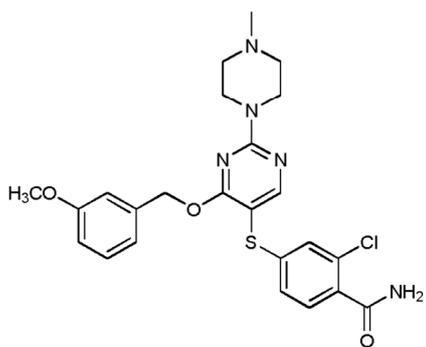
100x



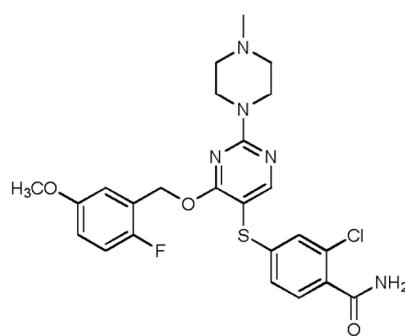
101



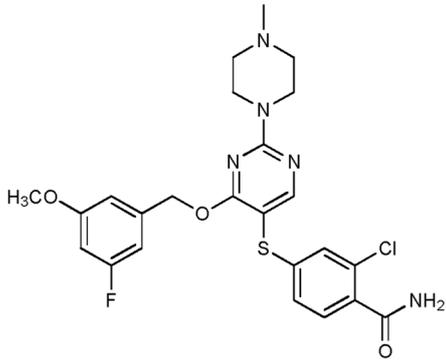
102



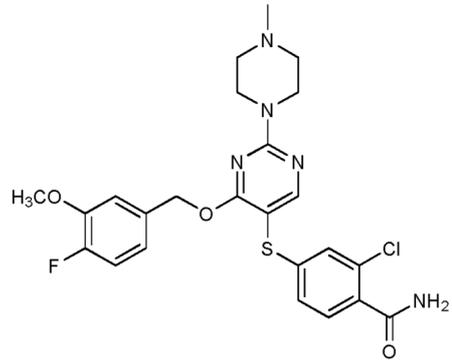
108



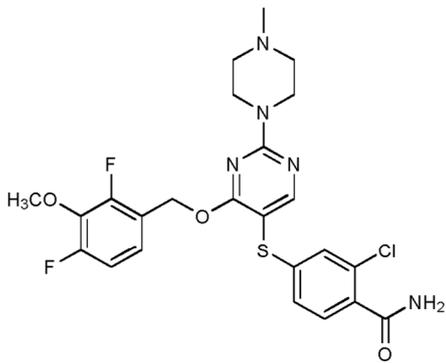
109



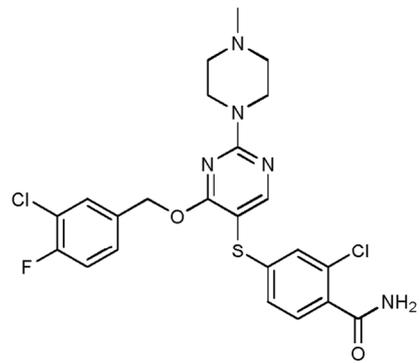
110



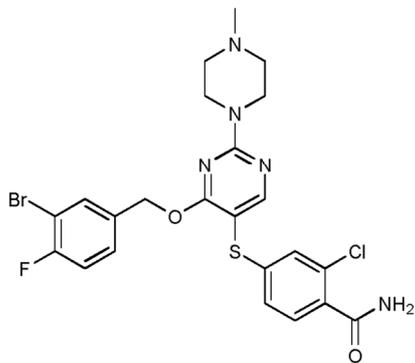
111



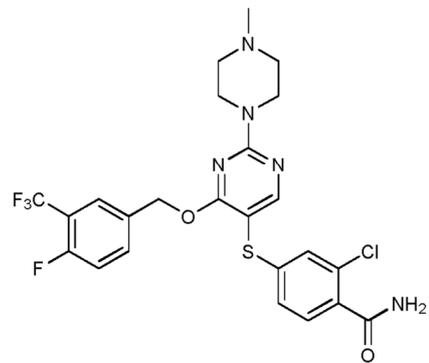
112



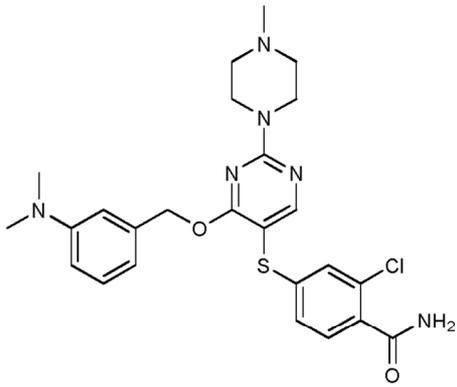
113



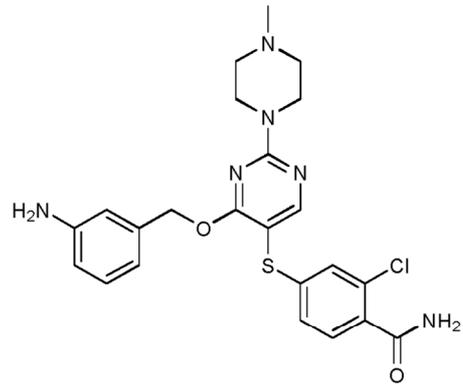
114



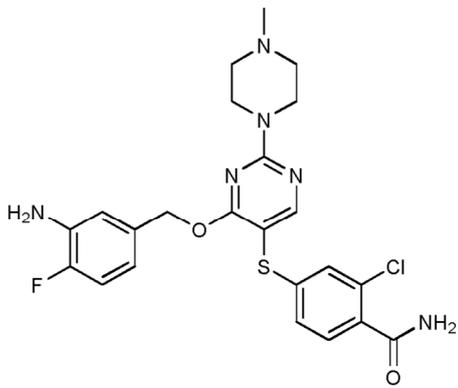
115



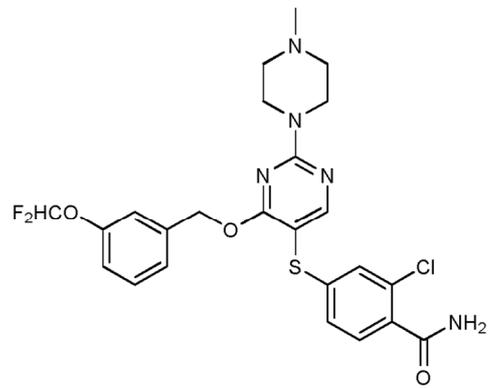
116



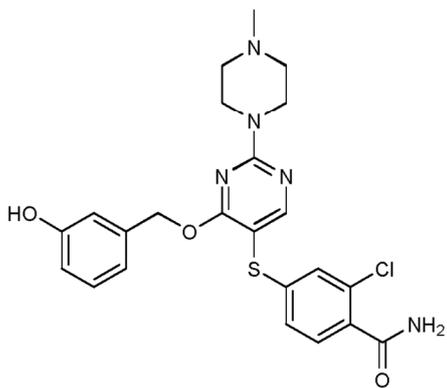
117



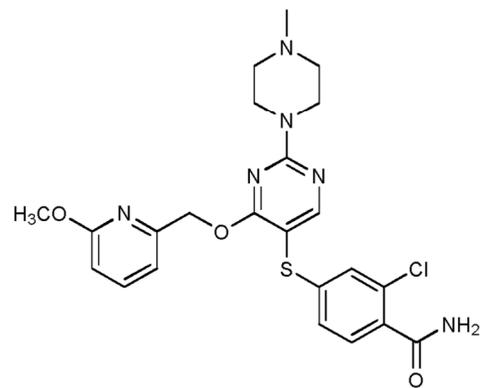
118



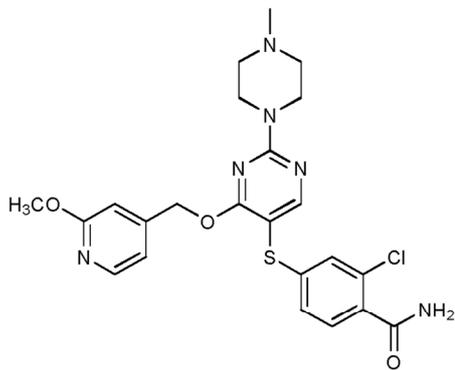
121



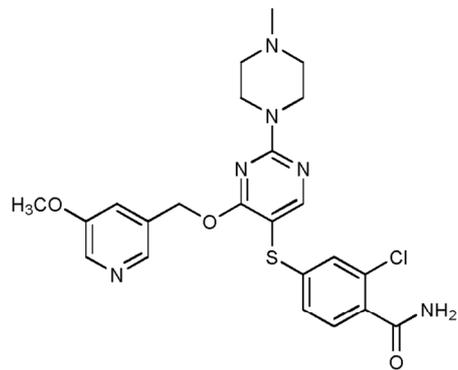
122



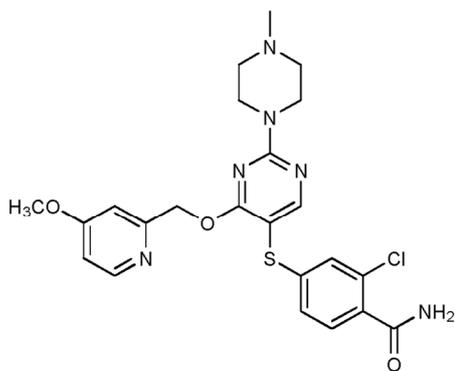
123



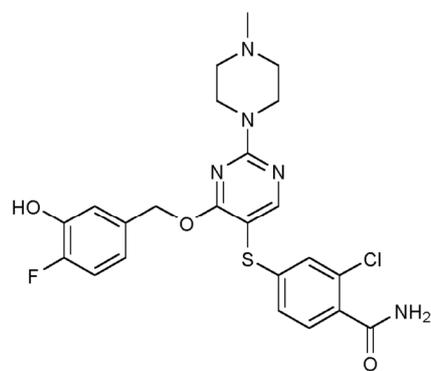
124



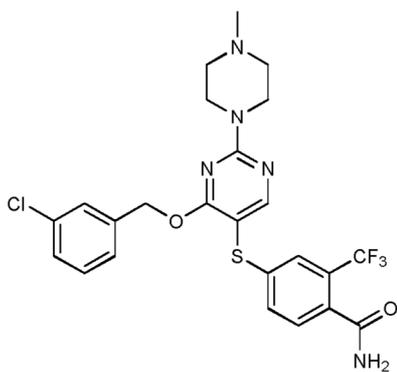
125



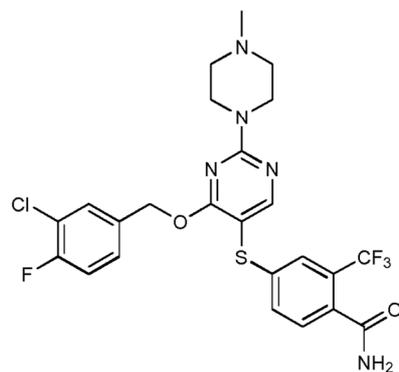
126



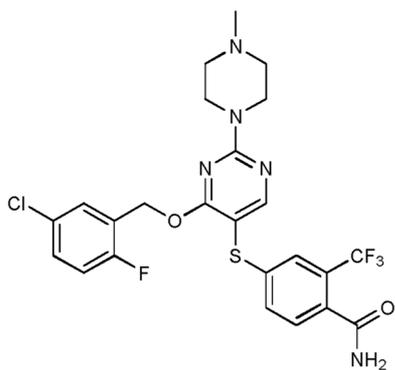
127



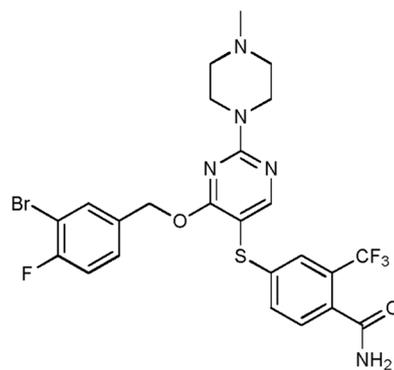
131



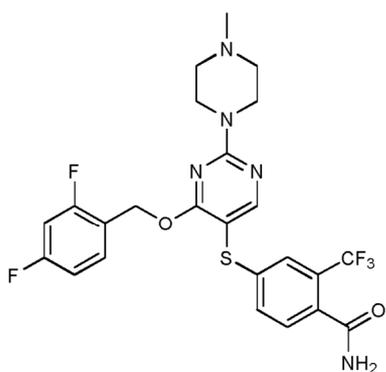
132



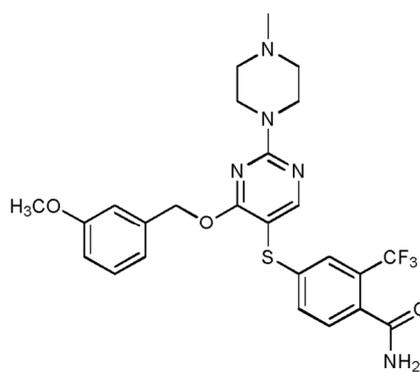
133



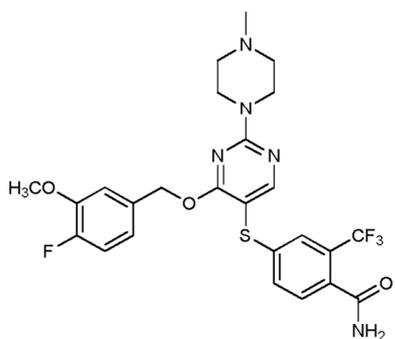
134



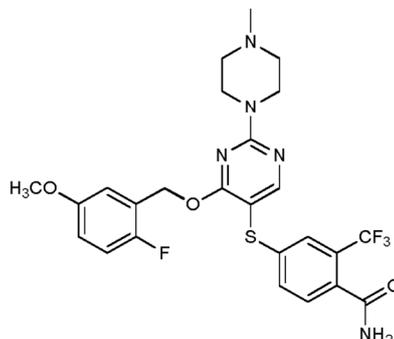
135



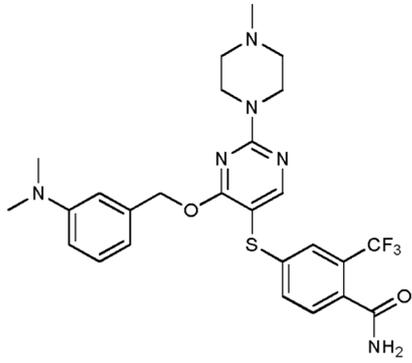
136



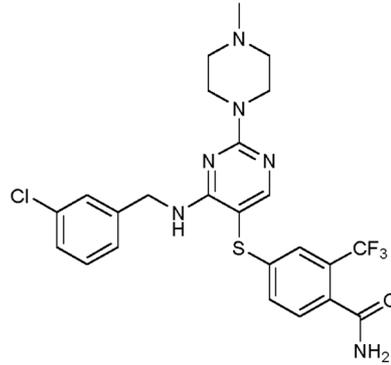
137



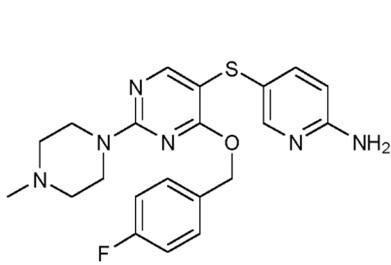
138



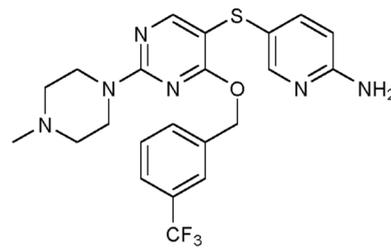
139



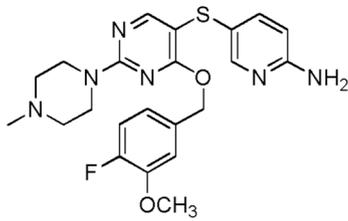
141



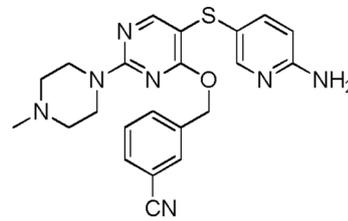
146c



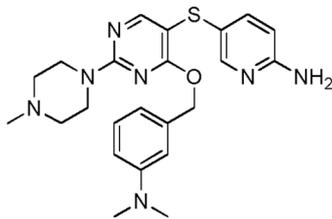
146e



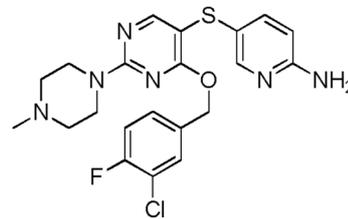
151



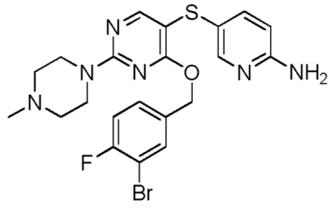
152



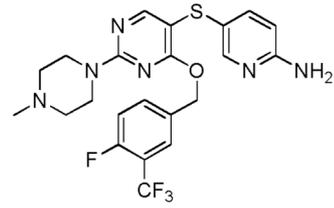
153



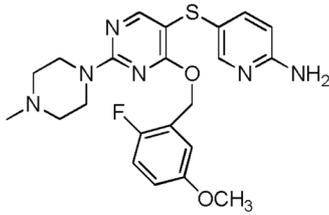
154



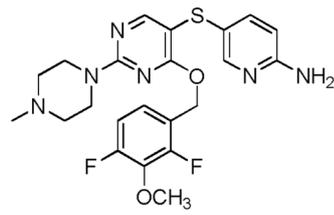
155



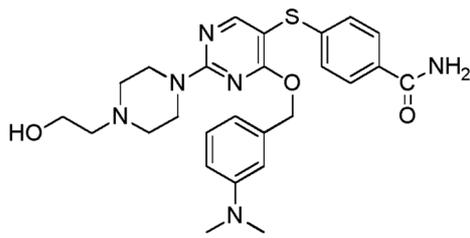
156



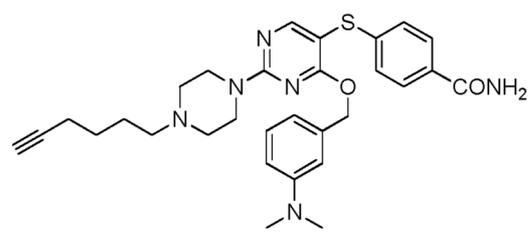
157



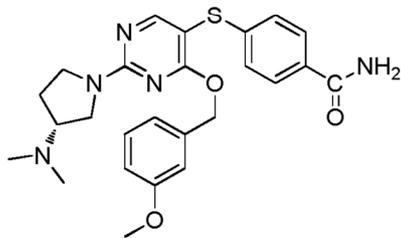
158



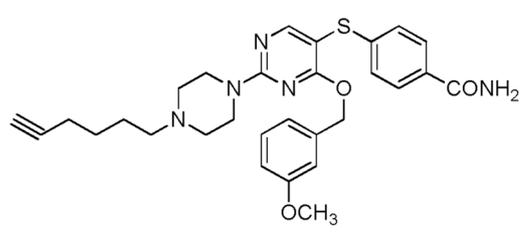
185d



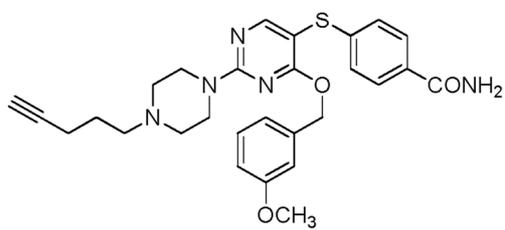
185e



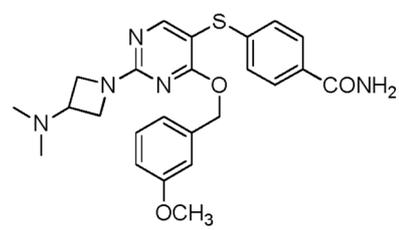
190e



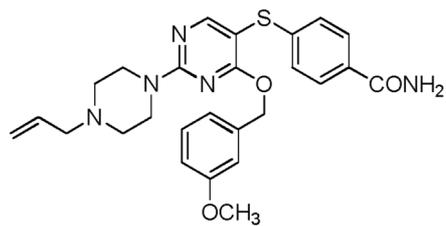
190j



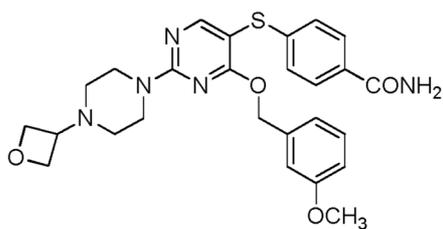
190k



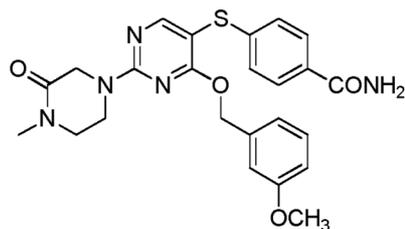
190m



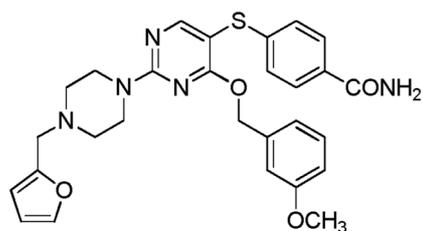
190o



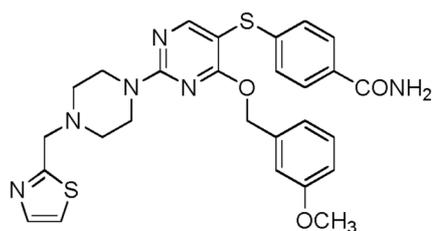
190r



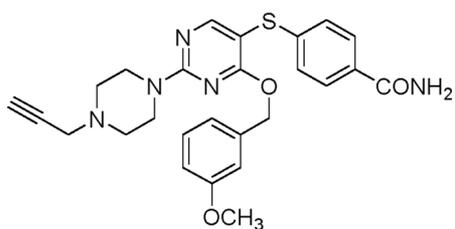
190t



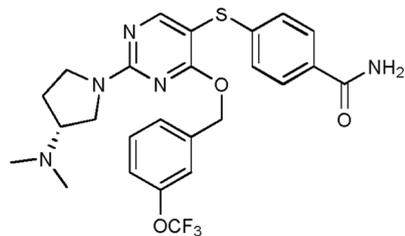
190u



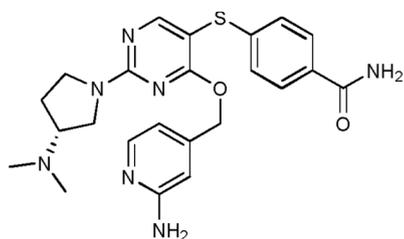
190v



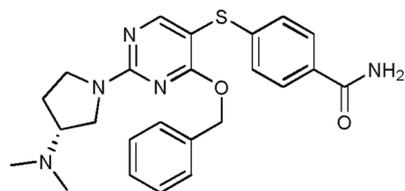
198



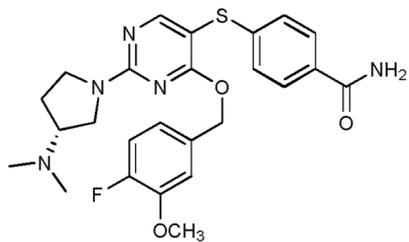
205



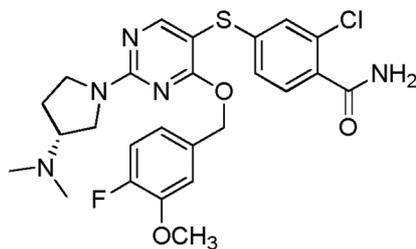
206



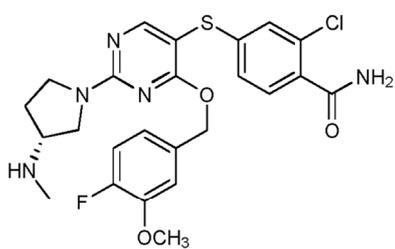
207



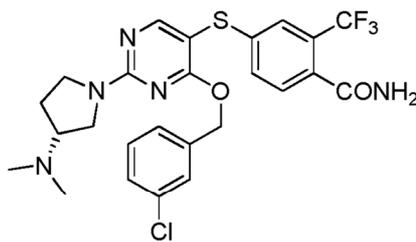
208



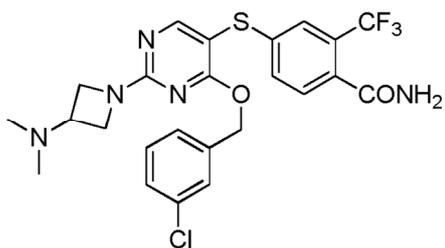
212



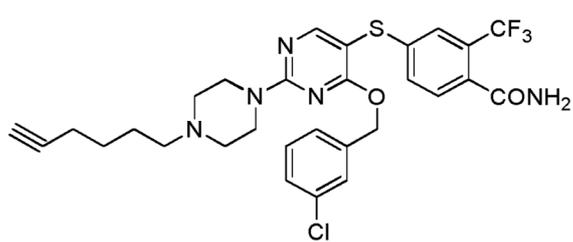
214



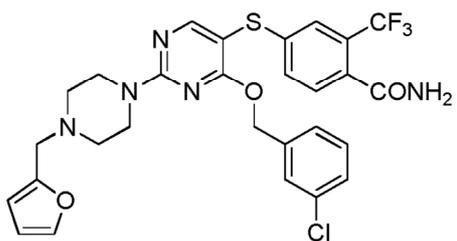
218



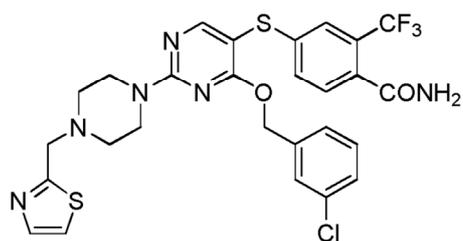
225



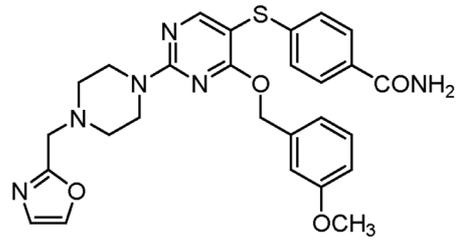
226



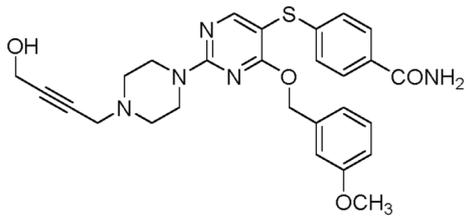
228



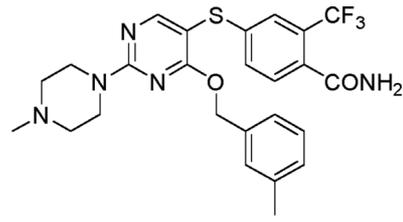
229



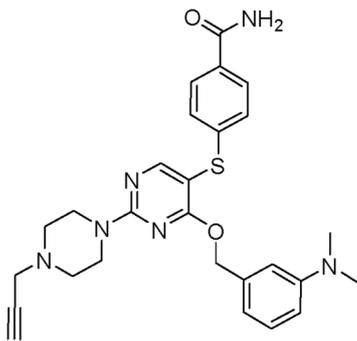
323



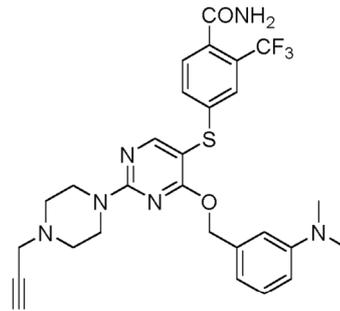
326



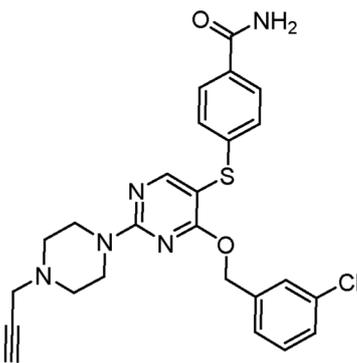
329



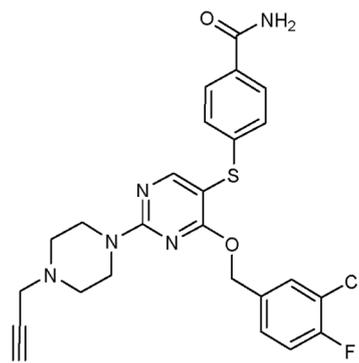
336



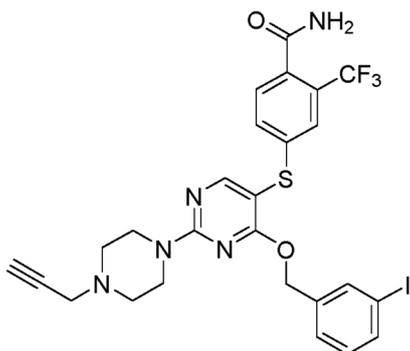
339



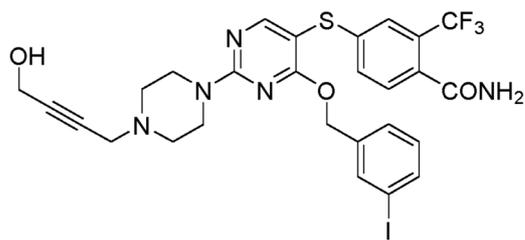
348



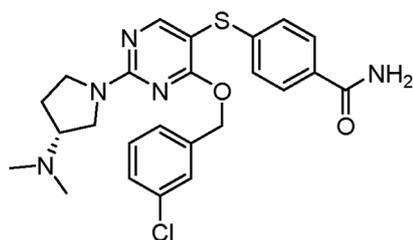
354



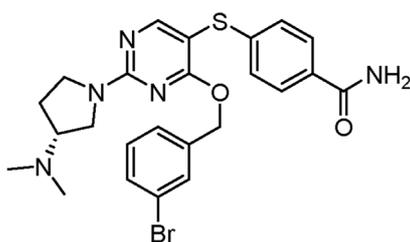
357



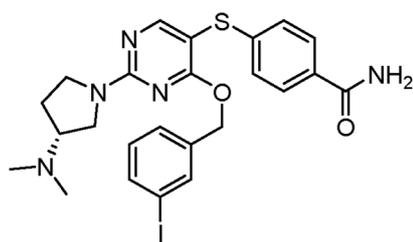
360



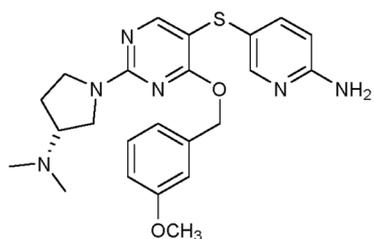
365



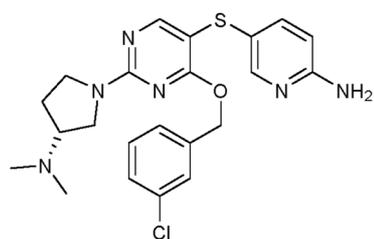
367



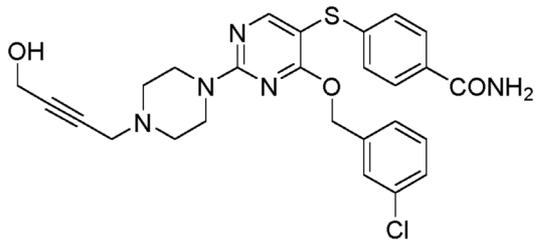
369



375

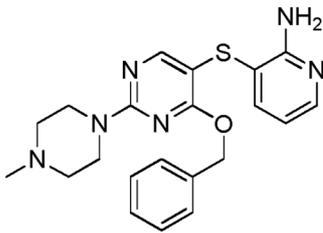


376

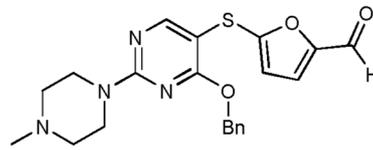


379

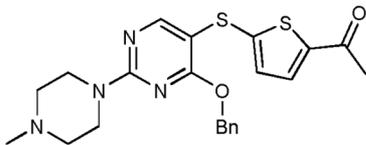
13. El compuesto de la reivindicación 7, donde el compuesto se selecciona de:



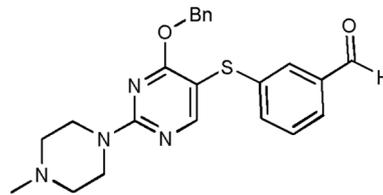
13



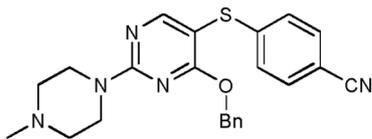
29



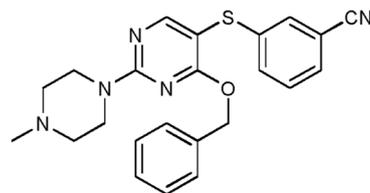
30



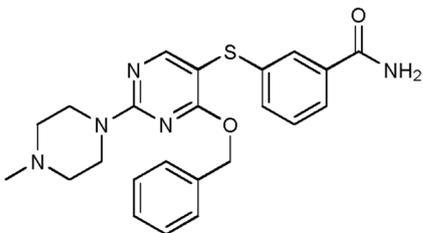
43



44

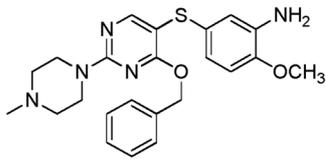


47

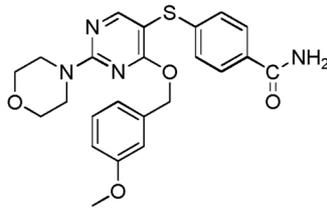


67

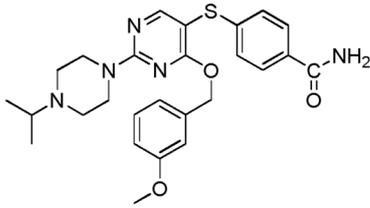
5 14. Un compuesto seleccionado de:



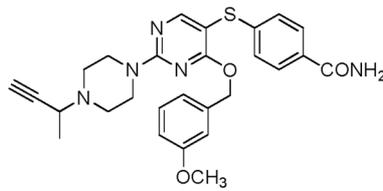
11



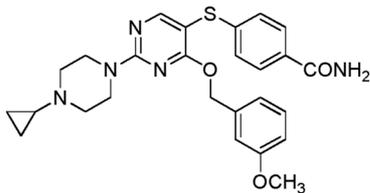
190a



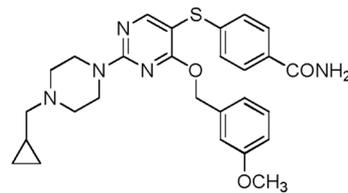
190b



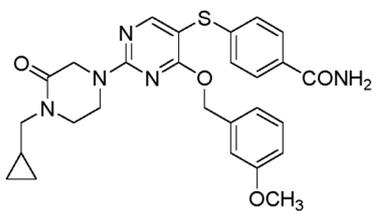
190n



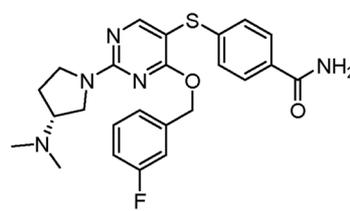
190p



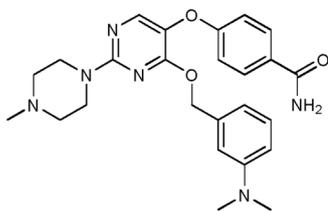
190q



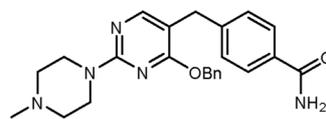
321



363



284



299

aceptable del mismo. , o sal farmacéuticamente

5 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto tiene una actividad en un ensayo de escisión de la caspasa inferior a aproximadamente 0.1 μM ; preferentemente inferior a aproximadamente 0.01 μM .

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

10 17. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una composición del mismo para su uso en

(i) el tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno o dolencia sensible a la inhibición de Hsp70, o:

(ii) el tratamiento o la prevención el cáncer en un sujeto que lo padece; preferentemente donde el cáncer es resistente al tratamiento con inhibidores de Hsp90.

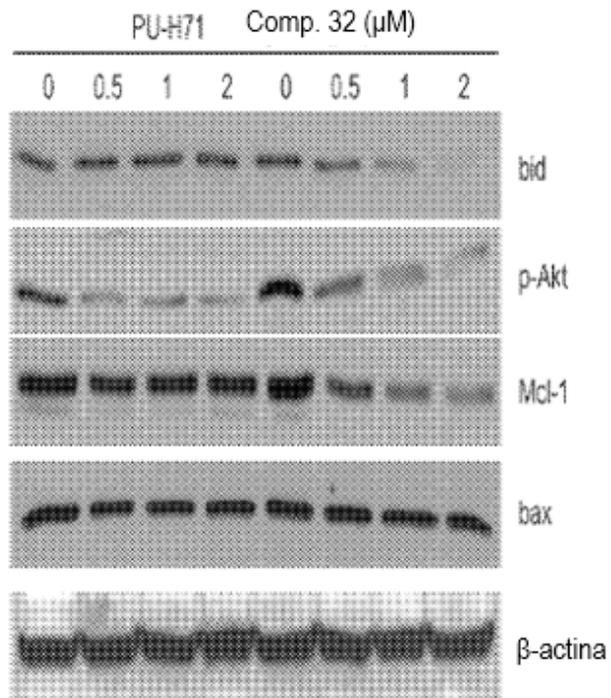


FIG. 1

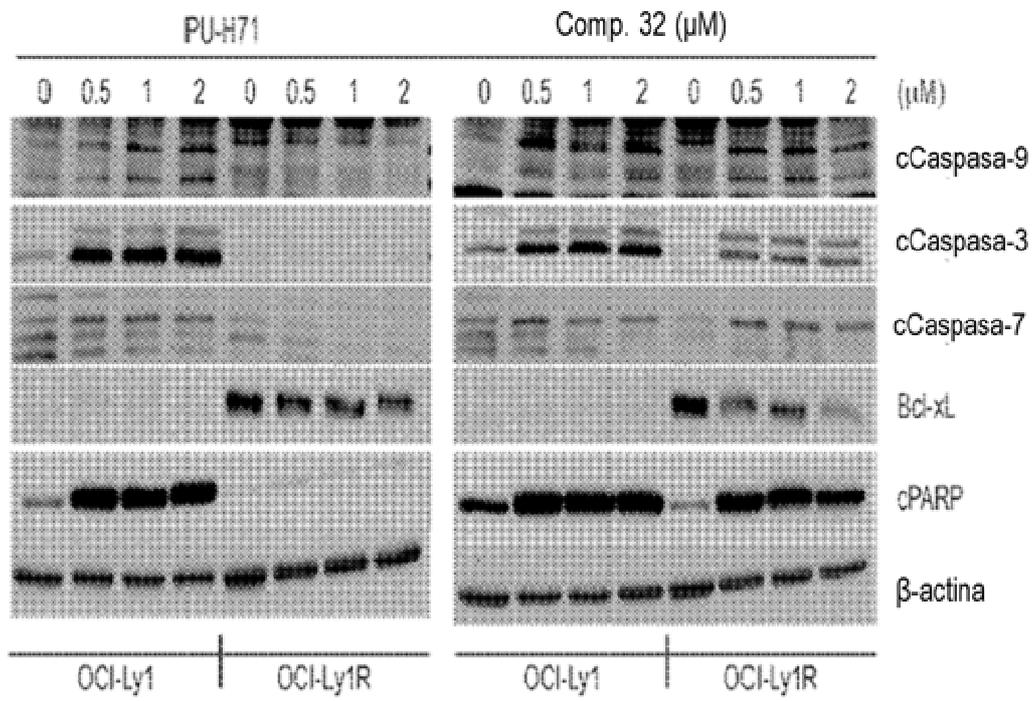


FIG. 1
CONTINUACIÓN

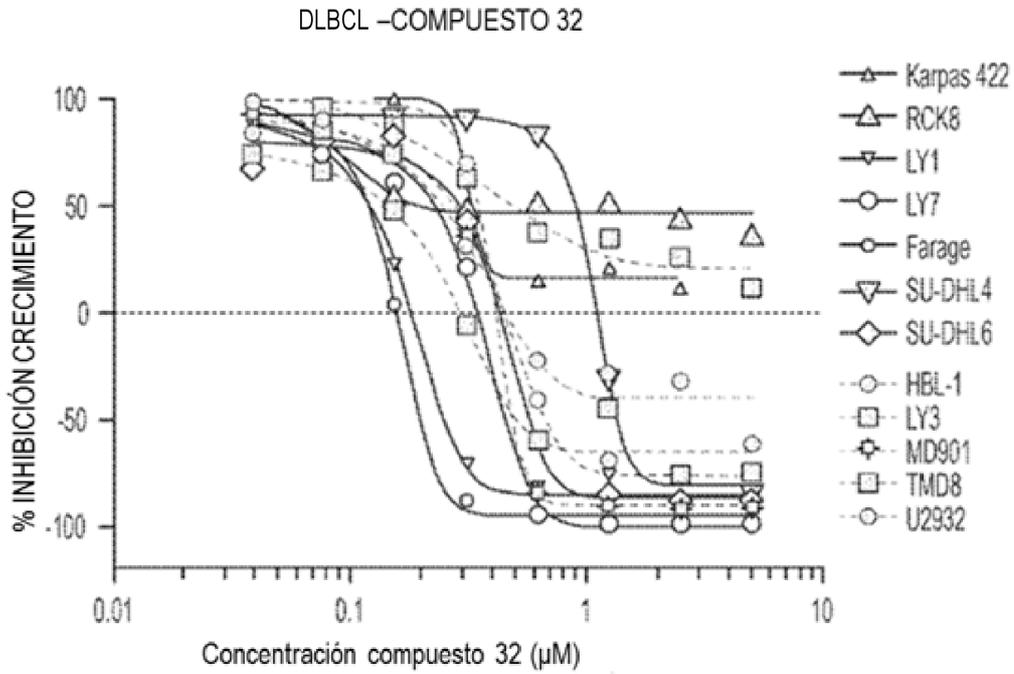
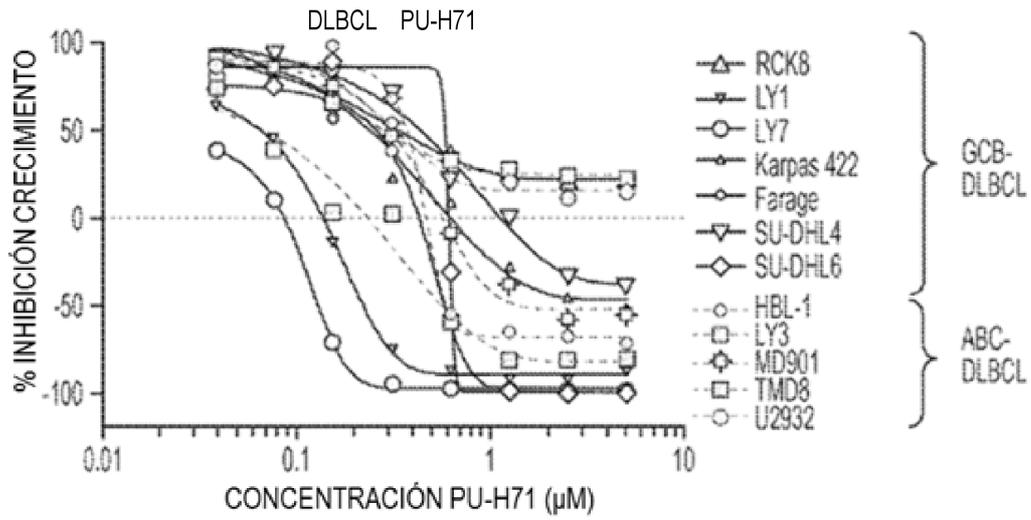


FIG. 1
CONTINUACIÓN