

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 036**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2015 PCT/EP2015/076411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16075224**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2015 E 15793834 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3218378**

54 Título: **Derivados de 6-amino-7-biciclo-7-deaza-purina como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

14.11.2014 EP 14193197

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

06.11.2020

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BUFFA, LAURA;
MENICHINCHERI, MARIA;
MOTTO, ILARIA y
QUARTIERI, FRANCESCA**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 792 036 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 6-amino-7-biciclo-7-deaza-purina como inhibidores de cinasa

5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de 6-amino-7-biciclo-7-deaza-purina, los cuales modulan la actividad de proteína cinasas. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteína cinasa desregulada. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y estos compuestos para el uso en métodos de tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 RET es un receptor transmembrana de etapa único que pertenece a la superfamilia de las tirosina cinasas (revisado en Arighi y col., *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16, 441-67). La porción extracelular de la proteína RET contiene cuatro repeticiones similares a cadherina dependientes de calcio en la unión de ligando y una región juxta-

20 membrana rica en cisteína, necesaria para el plegado correcto del dominio extracelular RET, mientras la porción citoplasmática del receptor incluye dos subdominios tirosina cinasa. RET es el componente de señalización de un complejo multiproteína: la unión de RET a la familia de ligandos (GDNF, artemina, neurturina y persefina) del factor neurotrófico (GDNF) derivado de la glía mediante co-receptores alfa (GFR α 1-4) del receptor de la familia GDNF específica de ligando induce la formación de dímeros de RET activos y la autofosforilación de residuos tirosina

25 específicos en el dominio citoplasmático. Estas tirosinas fosforiladas funcionan como sitios de acoplamiento para las proteínas efectoras/adaptadoras como PLC- γ , PI3K, Shc, Grb2, Src, Enigma, STAT3, las cuales a su vez activan rutas de señalización subsiguientes, incluyendo Ras/Raf/ERK, PI3K/Akt/mTOR y PLC- γ /PKC. Durante la embriogénesis es crítica la señalización RET para el desarrollo del sistema nervioso entérico y para la organogénesis del riñón (Schuchardt y col., *Nature*, 1994, 367, 380-3). En los adultos RET se expresa en tipos de células derivados de la cresta neural, tales como células neuroendocrinas (células parafoliculares de tiroides y células medulares adrenales), ganglios periféricos, células del tracto urogenital y espermatogonia.

Se ha demostrado la expresión y/o actividad aberrante de RET en diferentes cánceres humanos.

30 El rol oncogénico de RET se describió en primer lugar en el carcinoma papilar de tiroides (PTC) (Grieco y col., *Cell*, 1990, 60, 557-63), que surge de células foliculares tiroideas y es la malignidad más común de la tiroides. Aproximadamente el 20-30 % de PTC alberga reordenamientos cromosómicos somáticos (translocaciones o inversiones) que unen el promotor y las porciones 5' de los genes no relacionados, expresados constitutivamente, al dominio tirosina cinasa RET (revisado en Greco y col., *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), conduciendo por tanto a su expresión ectópica en células tiroideas. Hasta la fecha, se han identificado doce parejas de fusión diferentes, proporcionando todas un dominio de interacción proteína/proteína que induce la dimerización de RET independiente del ligando y la actividad cinasa constitutiva. El rol de los reordenamientos RET-PTC en la patogénesis de PTC se ha confirmado en ratones transgénicos (Santoro y col., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). Recientemente, una inversión pericéntrica de 10,6 Mb en el cromosoma 10, donde se mapean los genes de RET, se ha identificado en aproximadamente el 2 % de pacientes de adenocarcinoma de pulmón, generando variantes diferentes del gen quimérico KIF5B-RET (Ju y col., *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno y col., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4; Takeuchi y col., *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson y col., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Los transcritos de fusión son altamente expresados y todas las proteínas quiméricas resultantes contienen la porción N-terminal de la región en espiral de KIF5B, la cual interviene en la homodimerización, y el dominio cinasa RET entero.

45 Ninguno de los pacientes RET positivos alojan otras alteraciones oncogénicas conocidas (tales como la mutación EGFR o K-Ras, la translocación ALK), apoyando la posibilidad de que la fusión KIF5B-RET pueda ser una mutación conductora del adenocarcinoma de pulmón. EL potencial oncogénico de KIF5B-RET se ha confirmado por transfección del gen de fusión en líneas celulares cultivadas: similarmente a lo que se ha observado con las proteínas de fusión RET-PTC, KIF5B-RET está constitutivamente fosforilada e induce a la transformación NIH-3T3 y al crecimiento de células BA-F3 independiente de IL-3. Sin embargo, otras proteínas de fusión RET se han identificado en pacientes de adenocarcinoma de pulmón, como la proteína CCDC6-RET, que se ha encontrado que juega un papel principal en la proliferación de la línea celular LC-2/ad de adenocarcinoma de pulmón humano (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12): 1872-1876).

55 Además de los reordenamientos de la secuencia de RET, las mutaciones puntuales de ganancia de función de los proto-oncogenes de RET también están conduciendo a eventos oncogénicos, como se muestra en el carcinoma de tiroides medular (MTC), el cual surge de células parafoliculares productoras de calcitonina (revisado en: de Groot y col., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Alrededor del 25 % de MTC se asocian con múltiples neoplasias endocrinas tipo 2 (MEN2), un grupo de síndromes cancerígenos heredados que afectan los órganos neuroendocrinos causados por mutaciones puntuales de RET que activan la línea germinal. En subtipos MEN2 (MEN2A, MEN2B y MTC/FMTC familiar) de mutaciones de genes de RET tienen una fuerte correlación fenotipo-genotipo que definen diferentes agresividades de MTC y manifestaciones clínicas de la enfermedad. En las mutaciones del síndrome MEN2A se involucra uno de los seis residuos cisteína (principalmente C634) localizadas en la región extracelular rica en cisteína, conduciendo a la homodimerización independiente del ligando y la activación de RET constitutiva. Los pacientes desarrollan MTC a una edad temprana (inicio a los 5-25 años) y también pueden desarrollar feocromocitoma (50 %) e hiperparatiroidismo. MEN2B está

causado principalmente por la mutación M918T, la cual se localiza en el dominio cinasa. Esta mutación activa RET constitutivamente en su estado monomérico y altera el reconocimiento de sustrato por parte de la cinasa. El síndrome MEN2B se caracteriza por un inicio temprano (<1 año) y una forma muy agresiva de MTC, feocromocitoma (50 % de los pacientes) y ganglioneuromas. En FMTC la única manifestación de la enfermedad es MTC, sucediendo usualmente a una edad adulta. Se han detectado muchas mutaciones diferentes, abarcando el gen RET completo. El 75 % restante de casos de MTC son esporádicos y aproximadamente el 50 % de ellos albergan mutaciones somáticas de RET: la mutación más frecuente es M918T que, como en MEN2B, se asocia con el fenotipo más agresivo. Las mutaciones puntuales somáticas de RET también se han descrito en otros tumores como el cáncer colorrectal (Wood y col., Science, 2007, 318, 1108-13) y carcinoma de pulmón de células pequeñas (Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30).

Se ha encontrado que los componentes de señalización de RET se expresan en tumores de mama primarios e interaccionan funcionalmente con la ruta del receptor α de estrógeno en las líneas celulares del tumor de mama (Boulay y col., Cancer Res.2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho y col., Oncogene, 2010, 29, 4648-57), mientras que la expresión de RET y la activación por ligandos de la familia GDNF podría jugar un papel importante en la invasión perineural por diferentes tipos de células cancerígenas (Ito y col., Surgery, 2005, 138, 788-94; Gil y col., J Natl Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi y col., Cancer, 2002, 94, 167-74).

Muy recientemente se ha informado de la identificación de reordenamiento de RET en un subconjunto de PDX (xenoinjerto derivado del paciente) establecido a partir de cáncer colorrectal. Aunque falta definir la frecuencia de dicho evento en los pacientes de cáncer colorrectal, estos datos sugieren un papel de RET como diana en esta indicación (Gozgit y col., AACR Annual Meeting 2014).

Dado el papel relevante de RET en el cáncer humano, los inhibidores de tirosina cinasa RET podrían ser de alto valor terapéutico.

En el documento WO2010/121576 a nombre del Institute of Organic Chemistry and Biochemistry ASCR, V.V.I. se han dado a conocer 7-deazaadenosinas 7 sustituidas novedosas, útiles en el tratamiento del cáncer.

En el documento WO2009/080682 a nombre de Glaxo Group Limited se han dado a conocer derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina como antagonistas del receptor CGRP.

Los derivados de indolina se han dado a conocer como inhibidores de PERK en el documento WO2011/119663 a nombre de Glaxo Smithkline, LLC.

Las 4-aminopirrolopirimidinas se han dado a conocer como inhibidores de cinasa a nombre de Basf Aktiengesellschaft (WO00/17202).

Los derivados de pirrolopirimidina se han dado a conocer en el documento WO2004/056830 a nombre de Pfizer Products Inc., útil para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer.

En el documento US2014/0005183 se han dado a conocer 7H-pirrolo[2,3-d] pirimidinas 4-(aminosustituidas) como inhibidores de LRRK2 a nombre de Pfizer Inc.

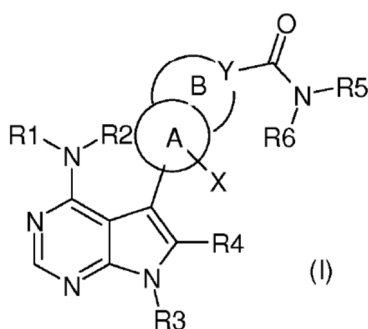
Los inhibidores de EGFR cinasa en combinación con agentes que sensibilizan células tumorales a los efectos de un inhibidor cinasa EGFR se han dado a conocer en el documento US8586546 a nombre de OSI Pharmaceuticals, LLC.

Una serie de naftamidas se han publicado como inhibidores de cinasa VEGFR en Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597. A pesar de estos desarrollos, aún existe la necesidad de agentes eficaces para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

La presente invención proporciona una clase novedosa de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1.

Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I), descritos abajo, son inhibidores de cinasa y así son útiles en la terapia como agentes antitumorales.

Correspondientemente, una primera divulgación es un compuesto 6-amino-7-biciclo-7-deaza-purina sustituido representado por la fórmula (I)



en la que

- 5 R1 y R2 son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ y COR', en el que R' es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;
- R3 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo y un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;
- 10 R4 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo o heterocíclico;
- A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo fenilo;
- B es un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado entre heteroarilo, cicloalquilo C₅-C₆ y anillo heterocíclico o anillo fenilo;
- 15 En el que el anillo A y el anillo B están fundidos juntos para formar un sistema bicíclico que comprende un anillo aromático de 6 miembros o heteroaromático de 5 a 6 miembros unido a un anillo aromático de 6 miembros o heteroaromático de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C₅-C₆ o anillo heterocíclico;
- Y es carbono o nitrógeno;
- X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxilo C₁-C₆;
- 20 R5 y R6 son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, heterocíclico, arilo y heteroarilo;
- O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona también un proceso de acuerdo con la reivindicación 4.

- 25 La presente divulgación se refiere también a métodos de preparación de los compuestos 6-amino-7-biciclo-7-deaza-purina sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar.

- 30 La presente divulgación se refiere también a un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad proteína cinasa desregulada, particularmente la familia RAF, RET, la proteína cinasa C en isoformas diferentes, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, EphA, EphB, FLT3, KIT, LCK, LYN, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, PAK-4, P38 alpha, TRKA, TRKB, VEGFR, más particularmente cinasas de la familia RET, las cuales comprenden la administración a un mamífero necesitado de las mismas, más particularmente un humano, una cantidad eficaz de un compuesto 6-amino-7-biciclo-7-deaza-purina sustituido representado por la fórmula (I) como se define arriba.

- 35 Un método preferido de la presente divulgación es para tratar una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad proteína cinasa desregulada seleccionada del grupo consistente en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos de tipo inmune y trastornos neurodegenerativos.

- 40 Otro método preferido de la presente divulgación es para tratar tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, cánceres de tiroides, tales como carcinoma de tiroides papilar y carcinoma de tiroides medular, y sarcoma de Kaposi.

- 50 Otro método preferido de la presente divulgación es para tratar trastornos de proliferación celular específicos, tales como, por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la

psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis postquirúrgica.

5 Otro método preferido de la presente divulgación es para tratar infecciones víricas, que comprenden la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.

10 Otro método preferido de la presente divulgación es para tratar trastornos relacionados con el sistema inmunitario que incluyen, pero sin limitarse a: rechazo de trasplantes, trastornos cutáneos como psoriasis, alergias, asma y enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), enfermedad de Crohn y esclerosis lateral amiotrófica.

15 Otro método preferido de la presente divulgación es para tratar trastornos neurodegenerativos que incluyen, pero sin limitarse a: enfermedad de Alzheimer, trastornos nerviosos degenerativos, encefalitis, derrame, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington y enfermedad de Pick.

Además, el método de la presente divulgación proporciona también inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

20 Asimismo, el método de la presente divulgación proporciona también someter al mamífero necesitado del mismo a una terapia de radiación o régimen quimioterapéutico en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

25 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5.

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I) que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos – p. ej. citostáticos o citotóxicos -, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, 35 agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

40 La presente invención proporciona también un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de la familia de proteínas RET de acuerdo con la reivindicación 7.

Además, la divulgación se refiere a un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de la familia de proteínas RET que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba.

45 La presente invención proporciona también un producto de acuerdo con la reivindicación 8.

50 Adicionalmente, la invención se refiere a un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.

55 En aún otro aspecto, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso como un medicamento.

60 La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

Además, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

65 Finalmente, la divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, en la fabricación de un medicamento con actividad anticancerígena.

Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) per se, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente divulgación incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta divulgación.

5 Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en el cual se convierte *in vivo* este mismo compuesto de fórmula (I), por ejemplo, tras la administración a un mamífero necesitado del mismo. Típicamente, aunque sin representar un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado se puede convertir en una variedad de compuestos, por ejemplo, incluyendo derivados más solubles como derivados hidroxilados, los cuales se excretan fácilmente. Así, dependiendo de la ruta metabólica que se produce, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede considerarse como un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

10 Son profármacos cualquier compuesto unido covalentemente, que libera *in vivo* el fármaco precursor activo de acuerdo con la fórmula (I).

15 Si un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente divulgación, todas las formas de dicho isómero u isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, pretenden cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro estereogénico se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros *cis* (Z) como los *trans* (E) se encuentran dentro del alcance de esta divulgación.

20 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta divulgación, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, p. ej. ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánica u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas.

35 Con el término “alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

40 Con el término “cicloalquilo C₃-C₆ lineal o ramificado” se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo monocíclico de 3 a 6 miembros todo de carbono, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles, pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado.

45 Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno. El anillo cicloalquilo C₃-C₆ también puede estar fusionado o unido opcionalmente a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos.

50 Con el término “heterociclilo” se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterocíclico, por ejemplo, pirano, tetrahidropirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares. El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos.

55 Con el término “alqueno C₂-C₆” se indica una cadena de hidrocarburo C₂-C₆ alifática que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo, y similares.

60 Con el término “alquino C₂-C₆” se indica una cadena de hidrocarburo C₂-C₆ alifática que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, sin limitarse a ellos, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo, y similares.

65 El término “arilo” se refiere a hidrocarburos mono-, bi- o poli-carbocíclicos con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es “aromático”, en el que el término “aromático” se refiere a un sistema electrónico π completamente

conjugado. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo son fenilo, α - o β -naftilo, α - o β -tetrahidronaftalenilo, bifenilo, y grupos indanilo. El anillo arilo también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos.

5 El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclico aromáticos, típicamente heterocíclicos de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indazolilo, cinolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzopirano, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

15 De acuerdo con la presente divulgación y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los R1, R2, R3, R4, R5, R6 anteriores puede estar opcionalmente sustituido, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, independientemente seleccionados entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, heterocíclico, heterocícliclalquilo, alquilheterocíclico, alquilheterocícliclalquilo, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, polihidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, heterocíclicloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterocícliclcarboniloxi, alquidenaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, amino, heterocícliclalquiloalcoxycarbonilamino, ureido, alquilamino, aminoalquilo, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocícliclamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocícliclcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocícliclaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoxiamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocícliclsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocícliclcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocícliclaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquilsulfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituidos también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

30 Con el término "halógeno" se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

35 Con el término "alquilo polifluorado" o "alcoxi polifluorado" se indica cualquiera de los grupos alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados anteriores los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término "hidroxialquilo" se indica cualquiera de los alquilo C₁-C₆ lineales anteriores, que poseen un grupo hidroxilo como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

40 A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto, como por ejemplo, "arilamino" se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido por arilo, donde arilo es como se define arriba.

45 Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterocícliclcarbonilo, heterocícliclcarbonilamino, cicloalquiloalcoxycarbonilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₆ y heterocíclico son como se define arriba.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:

50 R1 es hidrógeno;
R2 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o COR' en el que R' es metilo;
R3 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo y un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; y
R4 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.
55 Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos en los que:
R1, R2 y R4 es hidrógeno;
R3 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo y un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;
B es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, un anillo heterocíclico o un anillo fenilo;
60 X es hidrógeno, halógeno, ciano o un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido; y
R5 es hidrógeno.

Los compuestos específicos preferidos (comp) de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son los compuestos listados abajo:

65 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 1),
Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-2-carboxílico (comp. 2)

- Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 3),
 Amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 4),
 Isopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 5),
 Metilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 6),
 5 (2,2,2-trifluoro-etil)amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 7),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(tetrahydro-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 8),
 Ciclopentilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 9),
 10 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 10),
 Ciclobutilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 11),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 12),
 15 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 13),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclobutilmetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 14),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(2,2,2-trifluoro-etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 15),
 20 Ciclopropilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 16),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 17),
 Ciclopropilmetilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 18),
 25 Ciclobutilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 19),
 Ciclohexilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 20),
 30 Ciclohexilmetilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 21),
 Ciclopentilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 22),
 (Tetrahydro-piran-4-il)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 23),
 35 (3-Trifluorometil-fenil)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 24),
 Isopropilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 25),
 40 (1-metil-piperidin-4-il)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 26),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (comp. 27),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-isoquinolin-1-carboxílico (comp. 28),
 45 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclohexil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 29),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(4,4-difluoro-ciclohexil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 30),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(metil-piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 31),
 50 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 32),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 33),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[7-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 34),
 55 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 35),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 36),
 60 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 37),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1-metil-azetidín-3-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 38),
 65 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1-ciclopropil-azetidín-3-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 39),

Ciclopropilamida del ácido 6-[7-(1-acetil-azetidín-3-ilmetil)-4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 40),

Ciclopropilamida del ácido 6-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-azetidín-3-ilmetil]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-5-il}-naftalen-1-carboxílico (comp. 41),

5 Ciclopropilamida del ácido 2-(4-amino-7-isopropil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-5-il)-1H-indol-5-carboxílico (comp. 42),

Ciclopropilamida del ácido 2-(4-amino-7-isopropil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-5-il)-1H-indol-6-carboxílico (comp. 43),

Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (comp. 44),

Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-5-il)-1H-indol-3-carboxílico (comp. 45),

10 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-5-il)-benzo[b]tiofen-3-carboxílico (comp. 46),

Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-5-il)-1H-indazol-3-carboxílico (comp. 47).

15 La presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica actual y los materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente divulgación se describe en los ejemplos que siguen, pero aquellos con conocimientos habituales de la técnica reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente divulgación. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la protección apropiada de grupos interferentes, mediante el cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá la adaptabilidad de otras reacciones a las que se hace referencia aquí o son conocidas en la técnica para la preparación de otros compuestos de la divulgación.

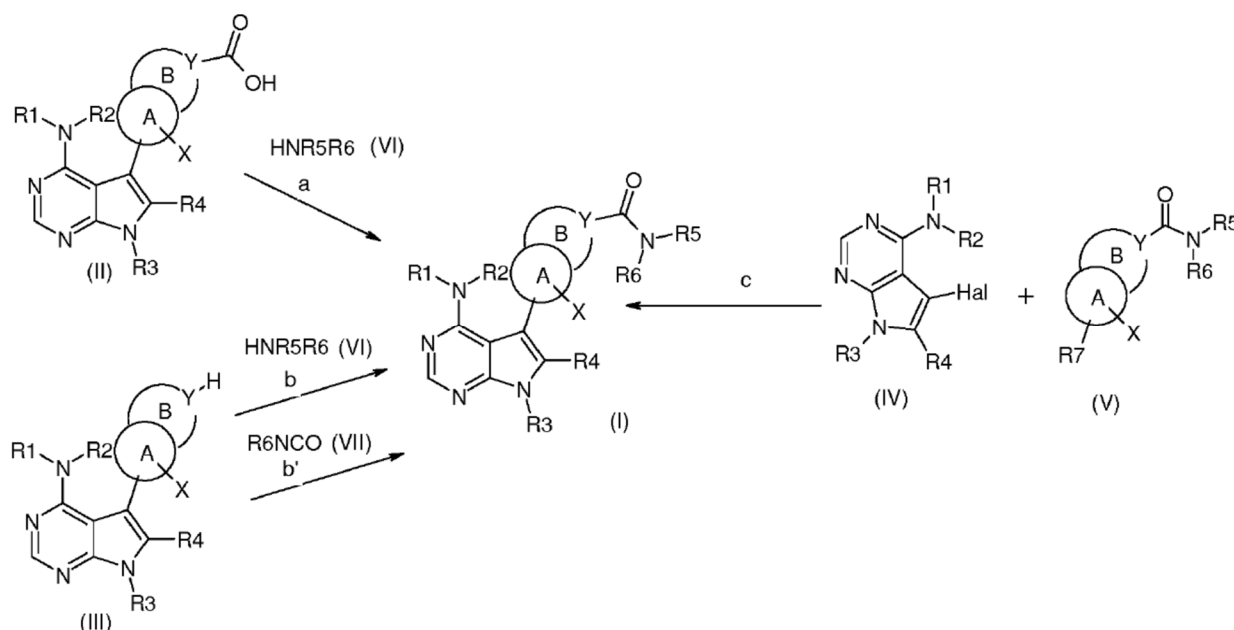
25 Los compuestos de esta divulgación se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los métodos y procedimientos generales siguientes. A menos que se indique de otro modo, los materiales de partida son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Se apreciará que, donde se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (p. ej. temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique de otro modo. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los particulares reactivos o disolventes usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios. Adicionalmente, como resultará evidente a los expertos en la materia, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para impedir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Los grupos protectores apropiados para varios grupos funcionales, así como las condiciones apropiadas para la protección y desprotección de grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores se describen en T.W.Greene y P.G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991 y referencias citadas en el mismo.

40 Los compuestos de cada fórmula general pueden seguir transformándose en otros compuestos de la misma fórmula general de acuerdo con los métodos bien conocidos en la bibliografía, como se indica en la sección experimental.

45 En los Esquemas siguientes se muestra la preparación general de un compuesto de fórmula (I), en el que A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6, X e Y son como se define arriba.

La preparación general de los compuestos de fórmula (I) y las sales de estos, objeto de la presente divulgación, en el que que A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6, X e Y son como se define arriba, se muestra en el Esquema 1 siguiente.

50 Esquema 1



De acuerdo con el Esquema 1 anterior, un proceso de la presente divulgación comprende las etapas siguientes:

5 Etapa a): reacción de un intermedio de fórmula (II), en el que Y es carbono y A, B, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba, con un intermedio de fórmula (VI) en el que R5 y R6 son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que Y es carbono, A, B, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba; alternativamente

10 Etapa b): reacción de un intermedio de fórmula (III), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros y A, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba, con un intermedio de fórmula (VI), en el que R5 y R6 son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, A, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y X son como se define arriba;

o
15 Etapa b'): reacción de un intermedio de fórmula (III), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros y A, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba, con un intermedio de fórmula (VII), en el que R6 es como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, R5 es hidrógeno y A, R1, R2, R3, R4, R6 y X son como se define arriba; alternativamente

20 Etapa c): reacción de acoplamiento cruzado de un intermedio de fórmula (IV), en el que R1, R2, R3, R4 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo, preferentemente yodo, con un intermedio de fórmula (V), en el que R7 es un ácido borónico o éster borónico y A, B, R5, R6, X e Y son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6, X e Y son como se define arriba;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (I).

25 De acuerdo con la etapa a) de la presente divulgación, un intermedio de fórmula (II) reacciona con un intermedio de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (I) en presencia de un agente de acoplamiento como, por ejemplo, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propilmetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, en un disolvente apropiado como por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida a una temperatura en el intervalo entre unos -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo desde unos 30 minutos hasta unas 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o en presencia de otro agente de acoplamiento como N-hidroxibenzotriazol (HOBT), o en presencia de una base apropiada como trietilamina (TEA) o N,N-diisopropil-N-etilamina (DIPEA).

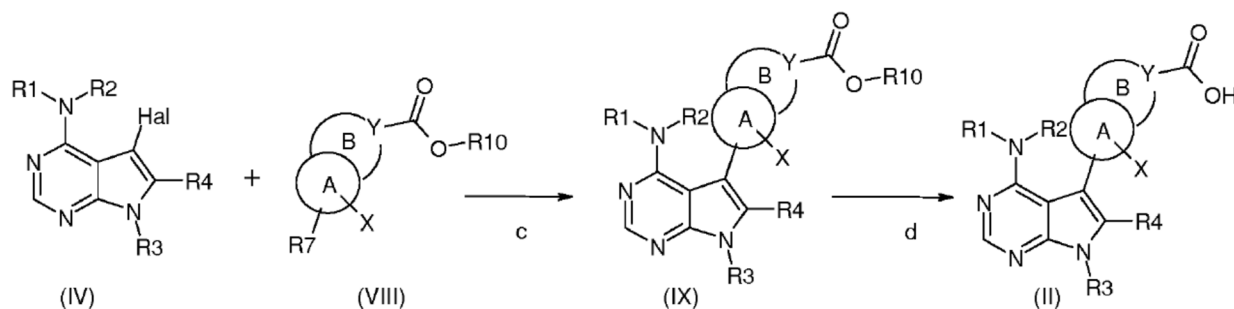
40 De acuerdo con la etapa b) de la presente divulgación, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante reacción de un intermedio de fórmula (VI) con trifosgeno (bis(triclorometil) carbonato, O=C(OCCl₃)₂) o fosgeno seguido por la adición del intermedio de fórmula (III). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base como diisopropil-etilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), Na₂CO₃, en disolventes como diclorometano o cloroformo, a una temperatura en el intervalo entre unos -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía entre unos 30 minutos hasta unas 96 horas.

Alternativamente, de acuerdo con la etapa b') de la presente divulgación, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar mediante reacción de un intermedio de fórmula (III) con el isocianato apropiado de fórmula (VII). Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como diclorometano o tetrahidrofurano, normalmente a una temperatura en el intervalo entre unos -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía entre unos 30 minutos hasta unas 96 horas.

De acuerdo con la etapa c) de la presente divulgación, la reacción de los intermedio de fórmula (IV) con los intermedios de fórmula (V) se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar como acoplamiento Suzuki usando un catalizador basado en Pd (PdCl₂dppf, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂) con una base apropiada como carbonato sódico (Na₂CO₃), carbonato de cesio (Cs₂CO₃), fosfato potásico (K₃PO₄), en presencia de ligandos, sin limitarse a ellos, como trifenilfosfina, 3,3',3"-fosfanotriiltris(ácido bencenosulfónico) sal trisódica (TPPTS), difenilfosfinoferroceno (dppf), en disolventes orgánicos apropiados como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, mezclas agua/1,4-dioxano, mezclas agua/1,2-dimetoxietano, mezclas agua/acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tolueno y similares a temperaturas en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, durante un tiempo que varía entre 1 hora hasta 48 horas. (Ref. Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597; J. Med. Chem. 2011, 54, 5498-5507; ChemMedChem 2013, 8, 832-846).

La preparación de intermedios de fórmula (II), en el que Y es carbono y A, B, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba, puede llevarse a cabo como se describe en el Esquema 2 siguiente.

Esquema 2



De acuerdo con el Esquema 2 anterior, un proceso de la presente divulgación comprende las etapas siguientes:

Etapa c): reacción de acoplamiento cruzado de un intermedio de fórmula (IV), en el que R1, R2, R3, R4 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo, preferentemente yodo, con un intermedio de fórmula (V), en el que Y es carbono, R7 es un ácido borónico, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y A, B y X son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (IX), en el que Y es carbono, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y A, B, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba.

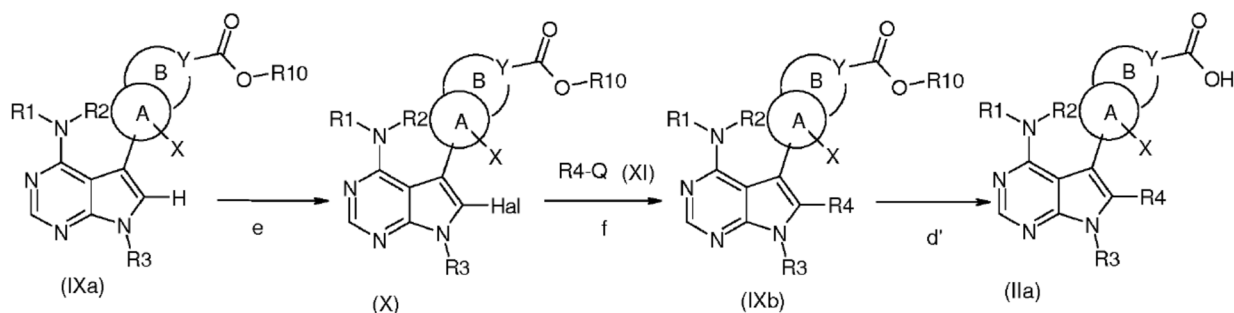
Etapa d): hidrólisis del intermedio resultante de fórmula (IX), para obtener un intermedio de fórmula (II), en el que Y es carbono, y A, B, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba.

De acuerdo con la etapa c) del Esquema 2, la reacción se lleva a cabo como se describe para la etapa c) del Esquema 1.

De acuerdo con la etapa d) de la presente divulgación, la hidrólisis de un intermedio de fórmula (IX) se puede llevar a cabo en presencia de una base como LiOH, NaOH, KOH o un ácido como HCl, TFA en un disolvente apropiado como metanol, etanol, tetrahidrofurano, diclorometano, mezclas tetrahidrofurano/agua y similares a temperaturas en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, durante un tiempo que varía entre 1 hora hasta 48 horas.

Alternativamente un intermedio de fórmula (II), en el que Y es carbono, R4 es alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo, y A, B, R1, R2, R3 y X son como se define arriba, es decir, un intermedio de fórmula (IIa), se puede llevar a cabo como se describe en el Esquema 2a siguiente.

Esquema 2^a



De acuerdo con el Esquema 2a anterior, un proceso de la presente divulgación comprende las etapas siguientes:

5 Etapa e): halogenación de un intermedio de fórmula (IX) en el que R4 es hidrógeno, Y es carbono, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y A, B, R1, R2, R3 y X son como se define arriba, es decir, un intermedio de fórmula (IXa), para obtener un intermedio de fórmula (X) en el que Hal es yodo o bromo, Y es carbono, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y A, B, R1, R2, R3 y X son como se define arriba;

10 Etapa f): reacción del intermedio resultante de fórmula (X) con un intermedio de fórmula R4-Q (XI), en el que Q es un ácido borónico o éster borónico o un estano y R4 es alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo, o Q es hidrógeno cuando R4 es alqueno C₂-C₆, para obtener un intermedio de fórmula (IXb), en el que Y es carbono, R4 es alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y A, B, R1, R2, R3 y X son como se define arriba;

15 Etapa d'): hidrólisis del intermedio resultante de fórmula (IXb) para obtener un intermedio de fórmula (IIa), en el que Y es carbono, R4 es alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo o heterociclilo y A, B, R1, R2, R3 y X son como se define arriba.

20 De acuerdo con la etapa e) de la presente divulgación, la halogenación de un intermedio de fórmula (IXa), se puede llevar a cabo en presencia de N-yodosuccinimida o N-bromosuccinimida para obtener un intermedio de fórmula (X), en el que Hal es yodo o bromo, en un disolvente como diclorometano, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hora hasta 48 horas (ref. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2171 – 2174; Chem. Commun.1997, 695-696).

25 De acuerdo con la etapa f) de la presente divulgación, cuando Q es ácido borónico o éster borónico, la reacción se puede llevar a cabo empleando el derivado aril, heteroaril o heterociclilo apropiado en presencia de una base como carbonato sódico (Na₂CO₃), carbonato potásico (K₃CO₃), acetato potásico (KOAc), usando un catalizador basado en Pd (PdCl₂dppf, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂) con o sin la presencia de cloruro de litio, en un disolvente como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, mezclas agua/1,4-dioxano, mezclas agua/1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida, tolueno y similares, a una temperaturas en el intervalo entre 70 °C hasta 160 °C, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

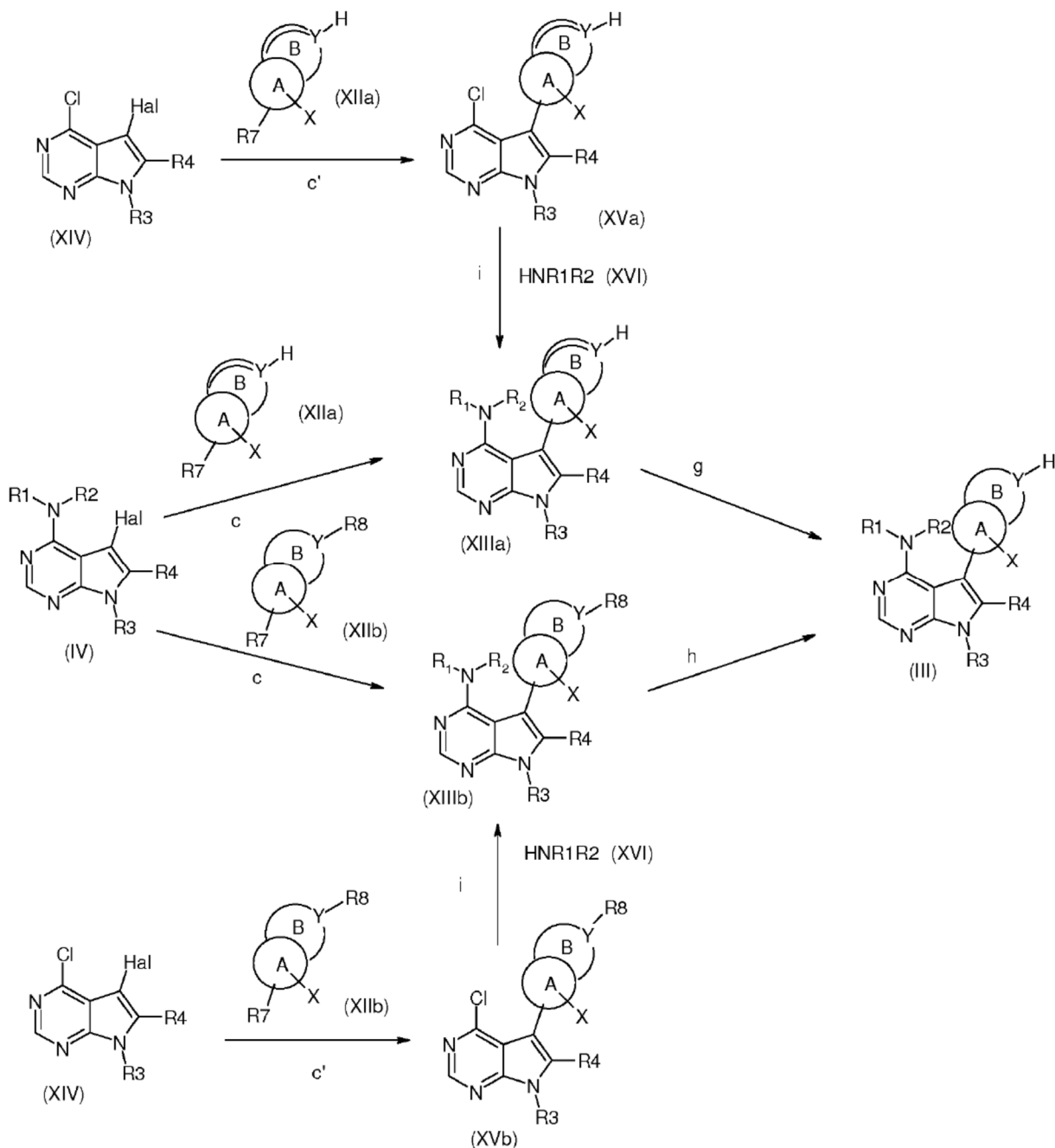
30 Alternativamente, cuando Q es estano, la reacción se puede llevar a cabo empleando el alqueno C₂-C₆ derivado de estano en presencia de cloruro o bromuro de tetrabutil amonio o cloruro de litio, y en presencia de un catalizador basado en Pd (PdCl₂dppf, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂), en un disolvente apropiado como N,N-dimetilformamida, etanol, tolueno, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hora hasta 48 horas (ref. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2171 – 2174; Chem. Commun.1997, 695-696).

40 Alternativamente, cuando Q es hidrógeno y R4 es alqueno C₂-C₆, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de acetato potásico, carbonato sódico, trietilamina, bromuro o cloruro de tetrabutil amonio, con o sin la presencia de una fosfina como trifenilfosfina o tris(o-tolil)fosfina, y en presencia de un catalizador como Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, en un disolvente apropiado como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hora hasta 48 horas.

45 De acuerdo con la etapa d') del Esquema 2a, la reacción se lleva a cabo como se describe para la etapa d) del Esquema 2.

La preparación de intermedios de fórmula (III), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros y A, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba, pueden llevarse a cabo como se describe en el Esquema 3 siguiente.

50 Esquema 3



De acuerdo con el Esquema 3 anterior, un proceso de la presente divulgación comprende las etapas siguientes:

Etapa c): reacción de acoplamiento cruzado de un intermedio de fórmula (IV), en el que Hal es yodo o bromo, preferentemente yodo, y R1, R2, R3 y R4 son como se define arriba, alternativamente:

con un intermedio de fórmula (XIIa), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, R7 es un ácido borónico o éster borónico y A y X son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (XIIIa), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, y A, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba;

o con un intermedio de fórmula (XIIb), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros, R7 es un ácido borónico o éster borónico, R8 es un grupo protector apropiado COR10 o COOR10, en el que R10 es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y A y X son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (XIIIb), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros, R8 es un grupo protector apropiado COR10 o COOR10, en el que R10 es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y A, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba;

después

Etapa g): Reducción del intermedio resultante de fórmula (XIIIa) para obtener un intermedio de fórmula (III), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, y A, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba;

o

5 Etapa h): desprotección del intermedio resultante de fórmula (XIIIb) para obtener un intermedio de fórmula (III) como se define arriba.

Alternativamente los intermedios de fórmula (XIIIa) y (XIIIb) se pueden preparar de acuerdo con las etapas siguientes:

10 Etapas c'): reacción de acoplamiento cruzado de un intermedio de fórmula (XIV), en el que R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, Hal es yodo o bromo, preferentemente yodo, y R3 es como se define arriba, con un intermedio de fórmula (XIIa) como se define arriba o (XIIb) como se define arriba para obtener respectivamente un intermedio de fórmula (XVa), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y R3, A y X son como se define arriba, o un intermedio de fórmula (XVb), en el que Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, R8 es un grupo protector apropiado COR10 o COOR10, en el que R10 es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y R3, A y X son como se define arriba;

después

20 Etapas i): Reacción del intermedio resultante de fórmula (XVa) o (XVb) como se define arriba con un intermedio de fórmula (XVI), en el que R1 y R2 son como se define arriba, para obtener respectivamente un intermedio de fórmula (XIIIa) o (XIIIb) como se define arriba. De acuerdo con las etapas c) y c') del Esquema 3, la reacción de los intermedios de fórmula (IV) o (XIV) con los intermedios de fórmula (XIIa) y (XIIb) para obtener respectivamente los intermedios de fórmula (XIIIa) y (XIIIb) o (XVa) y (XVb) se puede realizar como se describe para la etapa c) del Esquema 1.

30 De acuerdo con la etapa g) de la presente divulgación, la reducción de un intermedio de fórmula general (XIIIa) para obtener un intermedio de fórmula (III) se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor como NaBH₄, NBu₄BH₄, NaCNBH₃, Et₃SiH, BH₃·NMe₃, con la adición de un ácido como ácido acético o TFA (ácido trifluoroacético), en disolventes como metanol, etanol, diclorometano y similares a temperaturas en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hora hasta 48 horas.

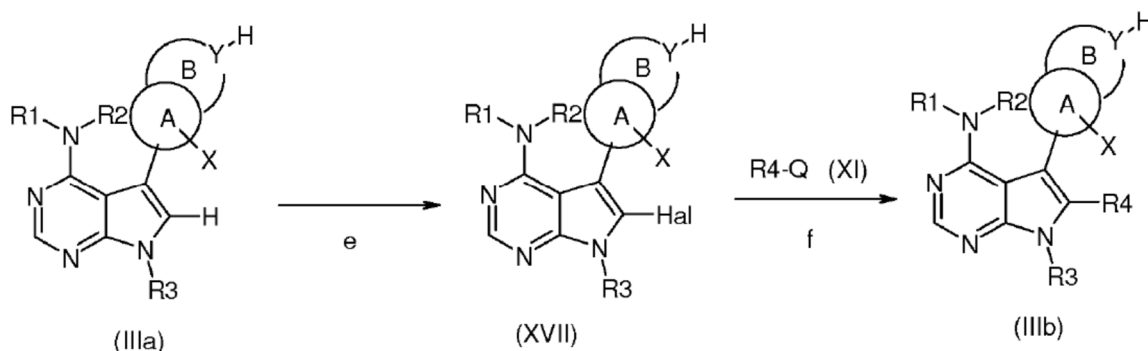
35 De acuerdo con la etapa h) de la presente divulgación, la reacción de un intermedio de fórmula general (XIIIb) para obtener un intermedio de fórmula (III) se puede llevar a cabo en presencia de una base como LiOH, NaOH, KOH o un ácido como HCl, TFA en disolventes apropiados como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, agua y similares a temperaturas en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hora hasta 48 horas.

40 De acuerdo con la etapa i) de la presente divulgación, la reacción de un intermedio de fórmula (XVa) o (XVb) con un intermedio de fórmula (XVI) para obtener un intermedio de fórmula (XIIIa) o (XIIIb) se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente como 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido a una temperatura en el intervalo entre 60 °C hasta 150 °C durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hasta 24 horas en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

45 Alternativamente, la etapa i) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano en presencia de una base como carbonato sódico (Na₂CO₃), carbonato de cesio (CsCO₃), fosfato potásico (K₃PO₄), con un catalizador basado en Pd (Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃) y en presencia de un ligando como Xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), P(o-Tol)₃ en condiciones térmicas clásicas a reflujo o en un aparato de microondas durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 hasta 24 horas a una temperatura en el intervalo entre 50 °C hasta 100 °C.

55 La preparación de los intermedios de fórmula (III) en la que Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, R4 es alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo o heterocíclico y A, R1, R2, R3 y X son como se define arriba, es decir un intermedio de fórmula (IIIb), se puede llevar a cabo como se describe en el Esquema 3a siguiente.

Esquema 3a



Etapa e) halogenación de un intermedio de fórmula (III) en el que R4 es hidrógeno, Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros y A, R1, R2, R3 y X son como se define arriba;

5 Etapa f) reacción del intermedio resultante de fórmula (XVII) con un intermedio de fórmula R4-Q (XI), en el que Q es un ácido borónico o éster borónico o un estano y R4 es alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo o heterocíclico, o Q es hidrógeno cuando R4 es alqueno C₂-C₆, para obtener un intermedio de fórmula (III), en el que R4 es alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo o heterocíclico, Y es nitrógeno, B es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros y A, R1, R2, R3 y X son como se define arriba, es decir, un intermedio de fórmula (IIIb).

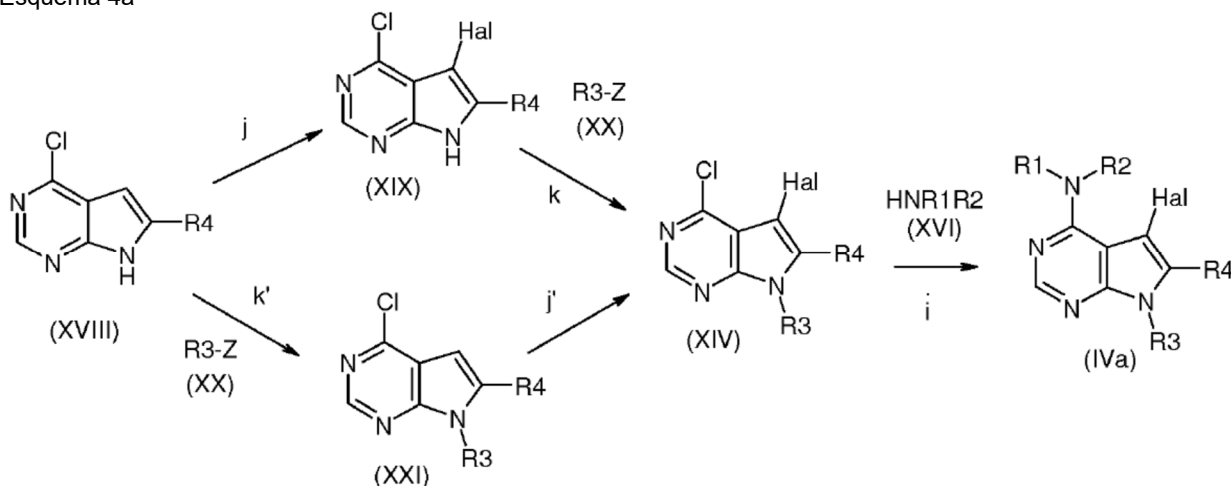
10 De acuerdo con la etapa e) del Esquema 3a, la halogenación de un intermedio de fórmula (IIIa), en el que R4 es hidrógeno, se puede llevar a cabo como se describe para la etapa e) del Esquema 2a (ref. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2171-2174; Chem. Commun. 1997, 695-696).

15 De acuerdo con la etapa f) del Esquema 3a, la reacción se lleva a cabo como se describe para la etapa f) del Esquema 2a.

La preparación de intermedios de fórmula (IV) en el que R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, Hal es yodo o bromo, R1, R2 y R3 son como se define arriba, es decir, intermedios de fórmula (IVa), se puede llevar a cabo como se describe en el Esquema 4a siguiente.

20

Esquema 4a



25 De acuerdo con el Esquema 4a, los intermedios de la fórmula (IVa) se pueden preparar mediante las reacciones siguientes:

Etapa j): halogenación de un intermedio de fórmula general (XVIII) en el que R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, para obtener un intermedio de fórmula (XIX), en el que Hal es yodo o bromo y R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

30 Etapa k): reacción del intermedio resultante de fórmula (XIX) con intermedios de fórmula (XX), en el que Z es yodo, bromo, mesilato, tosilato, triflato, hidroxilo, ácido borónico o éster borónico y R3 es como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XIV), en el que Hal es yodo o bromo, R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y R3 es como se define arriba;
 alternativamente

35 Etapa k') reacción de intermedios de fórmula (XVIII), en el que R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, con intermedios de fórmula (XX), en el que Z es yodo, bromo, mesilato, tosilato, triflato, hidroxilo, ácido borónico o éster borónico y R3 es como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XXI),

en el que R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y R3 es como se define arriba;

Etapa j'): halogenación del intermedio resultante de fórmula (XXI) para obtener intermedios de fórmula (XIV), en el que Hal es yodo o bromo, R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y R3 es como se define arriba;

después

Etapa i): reacción de los intermedios resultantes de fórmula (XIV), en los que Hal es yodo o bromo, R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y R3 es como se define arriba, con intermedios de fórmula (XVI), en el que R1 y R2 son como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (IVa), en el que Hal es yodo o bromo, R4 es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido y R1, R2 y R3 son como se define arriba.

De acuerdo con las etapas j) y j') de la presente divulgación, intermedios (XVIII) y (XXI) se someten a halogenación con N-yodosuccinimida para obtener intermedios de fórmula (XIX) y (XIV), en el que Hal es yodo, o con N-bromosuccinimida o piridina hidrobromuro perbromuro para obtener intermedios de fórmula (XIX) y (XIV), en el que Hal es bromo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, cloroformo o tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 70 °C, operando a condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas. Alternativamente, la reacción para obtener los compuestos de fórmula (XIX) y (XIV), en los que Hal es yodo, se puede llevar a cabo con yodo molecular, con o sin la presencia de hidrato potásico en un disolvente apropiado como N,N'-dimetilformamida o mezclas agua-metanol, a temperatura ambiente, o con yodo molecular con la presencia de acetato de plata o trifluoroacetato de plata en un disolvente apropiado como N,N'-dimetilformamida o diclorometano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 80 °C. La reacción se puede llevar a cabo sin monocloruro de yodo, con o sin la presencia de carbonato sódico o potásico, en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano o diclorometano, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

De acuerdo con las etapas k) y k') de la presente divulgación, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada como carbonato de cesio (Cs₂CO₃), carbonato sódico (Na₂CO₃) o carbonato potásico (K₂CO₃) cuando Z es yodo, bromo, cloro, mesilato, tosilato o triflato en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100 °C, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo bajo la condición de Mitsunobo cuando Z es hidroxilo en presencia de azidocarboxilato de dietilo o diisopropilo y trifetilfosfina, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura en el intervalo entre 0 °C hasta 70 °C.

De una forma alternativa, cuando Z es un ácido borónico o éster borónico, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de acetato de cobre, 2,2'-bipiridilo y carbonato de sodio en N,N-dimetilacetamida a una temperatura en el intervalo entre 70 °C hasta 120 °C o con óxido de cobre en metanol a reflujo.

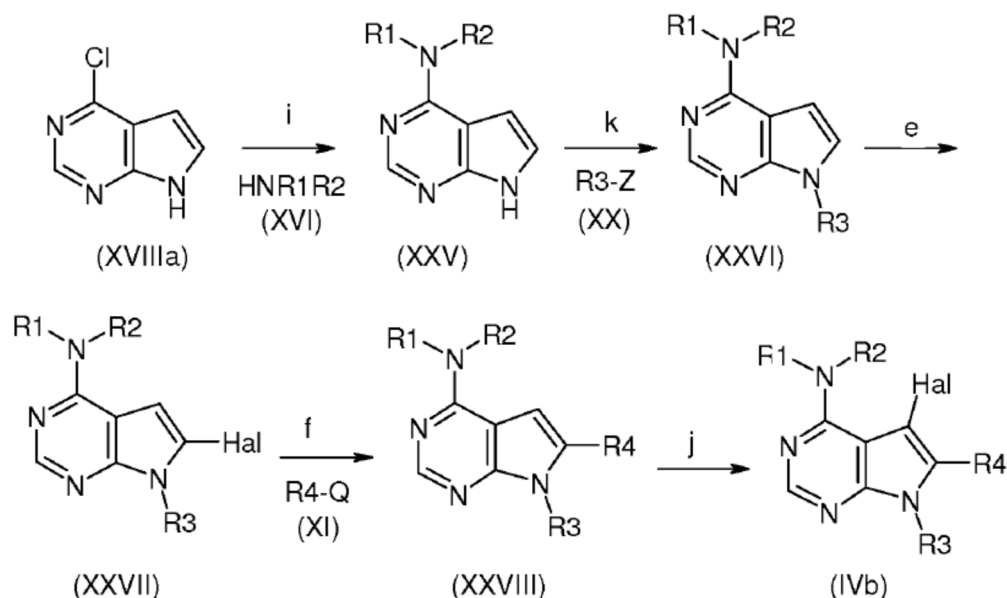
Yoduro, bromuro, cloruro de alquilo, derivados borónicos de mesilato, tosilato, triflato, hidroxilo y arilo, heteroarilo o heterocíclico empleados como reactivos en las etapas k) y k') mencionadas arriba son compuestos disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos descritos en la bibliografía.

De acuerdo con la etapa i) del Esquema 4a, la reacción se puede llevar a cabo como se describe en la etapa i) del Esquema 3.

Los intermedios de fórmula (XVIII) en el que R4 es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido puede estar disponible comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente WO99065609.

La preparación de intermedios de fórmula (IV), en el que R4 es un alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, y R1, R2 y R3 son como se define arriba, es decir, intermedios de fórmula (IVb), se puede llevar a cabo como se describe en el Esquema 4b siguiente.

Esquema 4b



De acuerdo con el Esquema 4b, los intermedios de fórmula (IVb) se pueden preparar mediante las reacciones siguientes:

- 5 Etapa i): reacción de un intermedio de fórmula (XVIIIa) con un intermedio de fórmula (XVI), donde R1 y R2 son tal y como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (XXV), donde R1 y R2 son como se define arriba;
 Etapa k): reacción del intermedio resultante de fórmula (XXV) con un intermedio de fórmula (XX), donde Z es yodo, bromo, mesilato, tosilato, triflato, hidroxilo, ácido borónico o éster borónico y R3 es como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XXVI), donde R1, R2 y R3 son como se define arriba;
- 10 Etapa e): halogenación de los intermedios resultantes de fórmula (XXVI) para obtener intermedios de fórmula (XXVII), donde Hal es yodo, bromo, R1, R2 y R3 son como se define arriba;
 Etapa f): reacción de los intermedios resultantes de fórmula (XXVII) con intermedios de fórmula (XI), donde Q es un ácido borónico o un éster borónico o un hidruro de estaño y R4 es ($\text{C}_2\text{-C}_6$) alquenilo, arilo o heterociclo, o Q es hidrógeno donde R4 es alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, para obtener intermedios de fórmula (XXVIII), donde R4 es alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$,
- 15 Etapa j): halogenación de los intermedios resultantes de fórmula (XXVIII) para obtener intermedios de fórmula (IVb), donde Hal es yodo o bromo, R4 es alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo o heterociclilo, y R1, R2 y R3 son como se define arriba, p. ej. intermedios de fórmula (IVb).

- 20 De acuerdo con la etapa i) del Esquema 4b, la reacción se puede llevar a cabo como se describe en la etapa i) del Esquema 3.

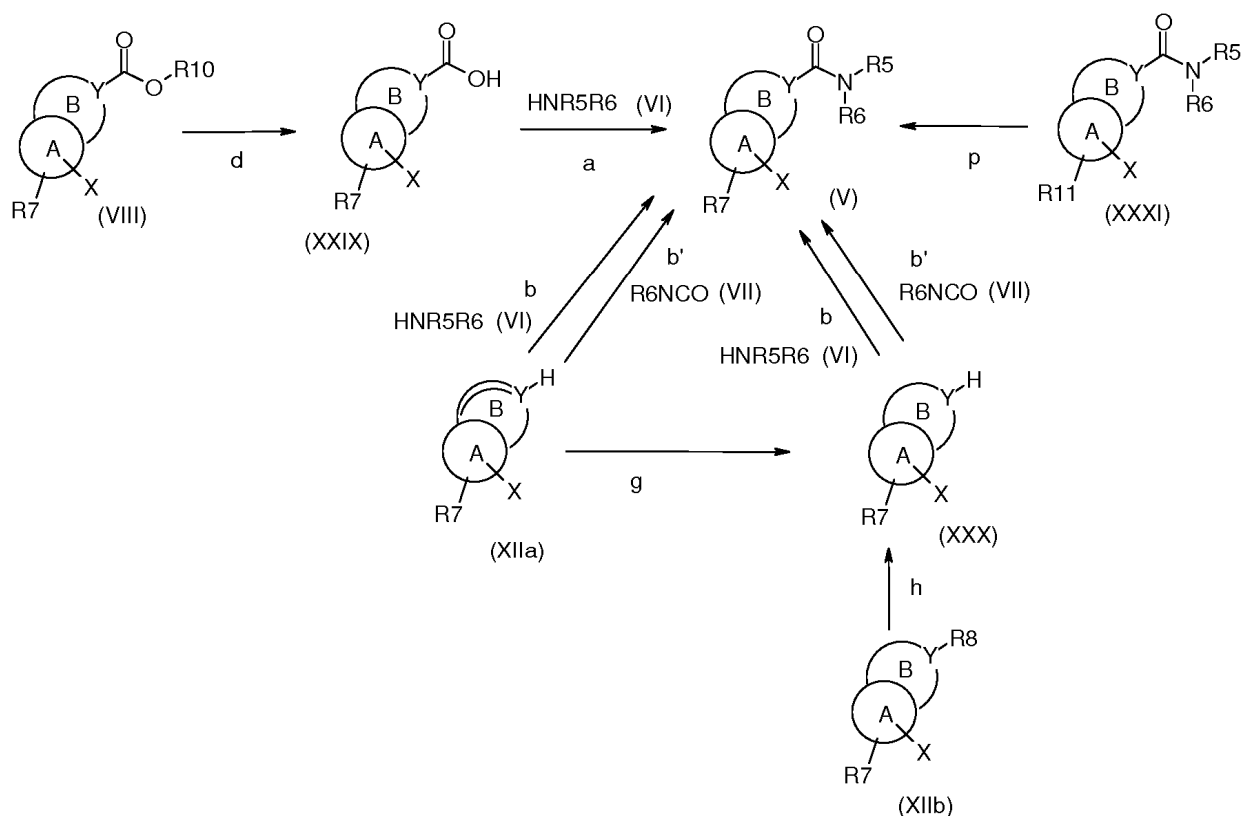
De acuerdo con la etapa k) del Esquema 4b, la reacción se puede llevar a cabo como se describe en las etapas k) y k') del Esquema 4a.

- 25 De acuerdo con la etapa e) del Esquema 4b, se llevó a cabo la reacción como se describe en la etapa f) del Esquema 2a (ref. Bioorg. Med., Chem. Lett. 2000, 2171-2174; Chem. Commun. 1997, 695-696).

- 30 De acuerdo con la etapa f) del Esquema 4b, la halogenación se llevó a cabo como se describe en la etapa j) del Esquema 4a.

La preparación de los intermedios de fórmula (V), donde R7 es ácido borónico o éster borónico y A, B, R5, R6, X e Y son como se define arriba, puede llevarse a cabo como se describe en el Esquema 5 a continuación.

- 35 Esquema 5



De acuerdo con el Esquema 5, los intermedios de fórmula (V) se pueden preparar mediante las reacciones siguientes:

Etapa d) reacción de un intermedio de fórmula (VIII), donde Y es carbono, R7 es ácido borónico o éster borónico, R10 es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, A, B y X son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (XXIX), donde Y es carbono, R7 es ácido borónico o éster borónico, A, B y X son como se define arriba;

5 Etapa a) reacción del intermedio resultante de fórmula (XXIX) con un intermedio de fórmula (VI), donde R5 y R6 son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (V), donde Y es carbono, R7 es ácido borónico o éster borónico, A, B, R5, R6 y X son como se define arriba;

alternativamente

10 Etapa b) reacción de un intermedio de fórmula (XIIa), donde Y es nitrógeno, B es un anillo heteroarilo de 5- o 6-átomos, R7 es un ácido borónico o un éster borónico, A y X son como se define arriba, con un intermedio de fórmula (VI), donde R5 y R6 son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (V), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, R7 es un ácido borónico o un éster borónico, A, R5, R6 y X son como se define arriba;

15 o

Etapa b') reacción de un intermedio de fórmula (XIIa), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R7 es ácido borónico o éster borónico, A y X son como se define arriba, con un intermedio de fórmula (VII), donde R6 es como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (V), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R5 es hidrógeno, R7 es un ácido borónico o un éster borónico, A, R6 y X son como se define arriba;

20 alternativamente

Etapa g) reducción de un intermedio de fórmula (XIIa), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R7 es un ácido borónico o un éster borónico, A y X son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (XXX), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, R7 es un ácido borónico o un éster borónico, A y X son como se define arriba;

25 o

Etapa h) reacción de un intermedio de fórmula (XIIb), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, R7 es un ácido borónico o éster borónico, R8 es un grupo protector adecuado COR₁₀ o COOR₁₀, donde R10 es un alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado, y A y X son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (XXX) como se define arriba;

30 después

Etapa b) reacción de un intermedio resultante de fórmula (XXX) con un intermedio de fórmula (VI), donde R5 y R6 son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (V), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, R7 es un ácido borónico o éster borónico, A, R5, R6 y X son como se define arriba;

35 o

Etapa b') reacción del intermedio resultante de fórmula (XXX) con un intermedio de fórmula (VII), donde R6 es como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (V), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterocíclico, R5 es hidrógeno, R7 es un ácido borónico o éster borónico, A, R6 y X son como se define arriba; alternativamente

5 Etapa p) reacción de un intermedio de fórmula (XXXI), donde R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro, A, B, R5, R6, Y e X son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (V), donde R7 es un ácido borónico o éster borónico, A, B, R5, R6, Y e X son como se define arriba.

10 De acuerdo con la etapa d) del Esquema 5, se llevó a cabo la reacción como se describe para la etapa d) del Esquema 2.

De acuerdo con las etapas a), b) y b') del Esquema 5, se llevaron a cabo las reacciones como se describe en las etapas a), b) y b') del Esquema 1.

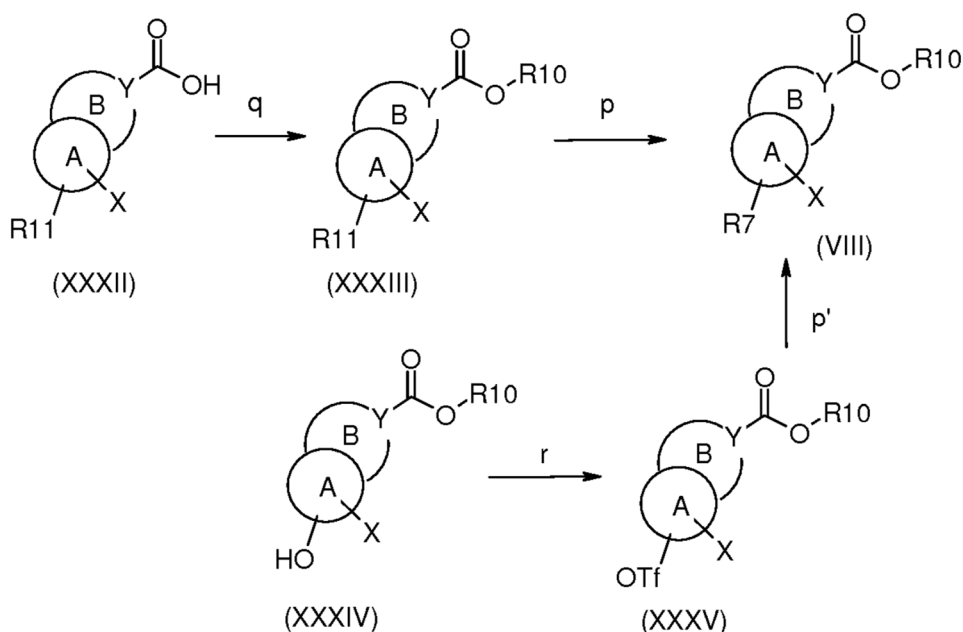
15 De acuerdo con las etapas g) y h) del Esquema 5, se llevaron a cabo las reacciones como se describe en las etapas g) y h) del Esquema 3.

20 De acuerdo con la etapa p) del Esquema 5, la reacción de los intermedios de fórmula (XXXI) para obtener los intermedios de fórmula (V) se puede llevar a cabo utilizando un catalizador como Pd(0), PdCl₂dppf, PdCl₂(CH₃CN)₂, Pd(OAc)₂, Pd(dba)₂ con un ligando como difenilfosfinferroceno (dppf), bis(2-di-terc-butil-fosfinfenil)éter, triciclohexilfosfina (PCy₃), 2-(bifenil)di-ciclopentilfosfina PCy₂(o-biph), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), una base adecuada como acetato potásico (AcOK), Trietilamina (TEA) y en la presencia de bis(pinacol)diborano (B₂pin₂), pinacolborano (HBpin) o ácido diborónico [B(OH)₂]₂ en un disolvente orgánico adecuado como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etanol, tolueno y similares a temperaturas que van desde temperatura ambiente hasta reflujo, durante un tiempo que puede variar desde 1 hora hasta 48 horas.

30 Alternativamente, cuando R11 es hidrógeno se puede llevar a cabo la reacción utilizando un catalizador como [Ir(COD)(OMe)₂], [Ir(COD)Cl]₂, con un ligando como 2,2'-bipiridina (bpy), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (dtbpy), en un disolvente como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, benceno, hexano, octano y similares a temperaturas que pueden variar desde temperatura ambiente hasta reflujo, por un periodo de tiempo que puede variar desde 1 hora hasta 48 horas (Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 3056-3058; Tetrahedron Lett. 2002, 43, 5649-5651).

35 Preparación de intermedios de fórmula (VIII), donde Y es carbono, R7 es un ácido borónico o éster borónico, R10 es un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y A, B y X son como se define arriba, pueden llevarse a cabo como se describe en el Esquema 6 a continuación. Los intermedios (VIII) pueden ser compuestos disponibles comercialmente o preparados de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura y para los expertos en el arte. (Med. Chem. Lett. 2014, 5, 592-597).

40 Esquema 6



De acuerdo con el Esquema 6, intermedios de fórmula (VIII) pueden ser preparados mediante las siguientes reacciones:

Etapa q): reacción de intermedios de fórmula (XXXII), donde Y es carbono, R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro y A, B y X son como se define arriba, para obtener los intermedios de fórmula (XXXIII), donde Y es carbono, R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y A, B y X son como se define arriba;

Etapa p): reacción de los intermedios resultantes de fórmula (XXXIII) para obtener intermedios de fórmula (VIII), donde Y es carbono, R7 es ácido borónico o éster borónico, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y A, B y X son como se define arriba;

Alternativamente

Etapa r): reacción de intermedios de fórmula (XXXIV), donde Y es carbono, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y A, B y X son como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XXXV), donde Y es carbono, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, OTf es trifluorometansulfonato y A, B y X son como se define arriba;

Etapa p'): reacción de los intermedios resultantes de fórmula (XXXV) para obtener intermedios de fórmula (VIII), donde Y es carbono, R7 es ácido borónico o éster borónico, R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, y A, B y X son como se define arriba.

De acuerdo con la etapa q) del Esquema 6, los intermedios de fórmula (XXXII) son sometidos a esterificación con alcoholes como metano, etano, propanol y similares en presencia de un catalizador ácido como ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico a temperaturas que pueden variar desde temperatura ambiente hasta reflujo, durante un periodo de tiempo que puede variar desde 1 hora hasta 48 horas.

Alternativamente, los intermedios de fórmula (XXXII) pueden ser convertidos al correspondiente cloruro de acilo en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, con o sin una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP), con o sin disolvente o disolventes como diclorometano, tolueno a temperaturas que pueden variar desde temperatura ambiente hasta reflujo y entonces tratado con alcoholes como metanol, etanol, propanol y similares.

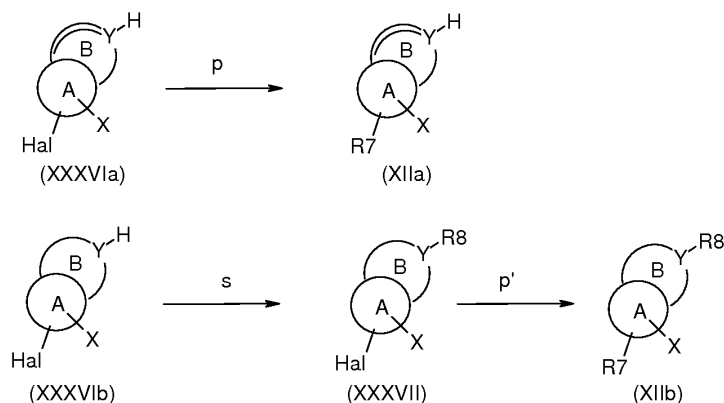
Alternativamente, se puede llevar a cabo la reacción con reactivos de acoplamiento como diciclohexilcarbodiimida (DCC), en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) en disolventes como diclorometano, dimetilformamida y similares a temperaturas que pueden variar desde temperatura ambiente hasta reflujo, durante un periodo de tiempo que puede variar desde 1 hora hasta 48 horas.

De acuerdo con la etapa p) y p') del Esquema 6, la reacción se puede llevar a cabo como se describe para la etapa p) del Esquema 5.

De acuerdo con la etapa 4) del Esquema 6, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de trifluorometanosulfónico anhídrido, N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida), utilizando una base como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), con o sin una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente como diclorometano, tetrahidrofurano en un rango de temperaturas que puede ir de -78 °C a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo que puede variar desde 1 hora hasta 48 horas.

Preparación de intermedios de fórmula (XIIa), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R7 es un ácido borónico o éster borónico, A y X son como se define arriba, o intermedios de fórmula (XIIb), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclo, R7 es un ácido borónico o éster borónico, R8 es un grupo protector adecuado COR10 o COOR10 donde R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, A y X son como se define arriba, puede llevarse a cabo como se describe en el Esquema 7 a continuación. Los intermedios (XIIa) y (XIIb) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos en la literatura y por expertos en el arte.

Esquema 7



De acuerdo con el Esquema 7, los intermedios de fórmula (XIIa) se pueden preparar mediante las siguientes reacciones:

Etapa p): reacción de un intermedio de fórmula (XXXVIa), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, Hal es yodo o bromo, A y X son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (XIIa), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R7 es un ácido borónico o éster borónico, A y X son como se define arriba.

De acuerdo con el esquema 7, los intermedios de fórmula (XIIb) se pueden preparar mediante las siguientes reacciones:

Etapa s): protección de un intermedio de fórmula (XXXVIb), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, Hal es yodo o bromo, A y X son como se define arriba, para obtener un intermedio de fórmula (XXXVII), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, Hal es yodo o Bromo, R8 es un grupo protector adecuado COR10 o COOR10, donde R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, A y X son como se define arriba;

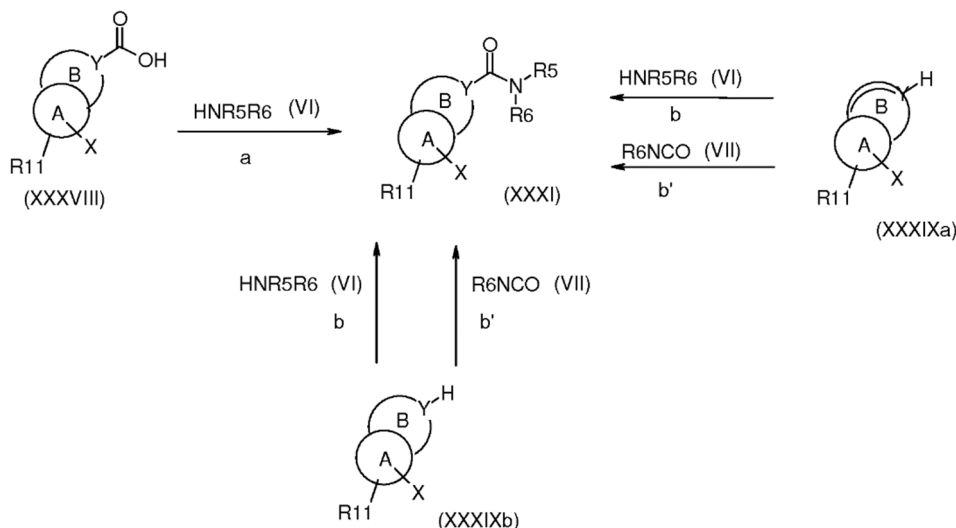
Etapa p'): reacción del intermedio resultante de fórmula (XXXVII) para obtener un intermedio de fórmula (XIIb), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, R7 es un ácido borónico o éster borónico, R8 es un grupo protector adecuado COR10 o COOR10 donde R10 es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, A y X son como se define arriba.

De acuerdo con las etapas p) y p') del Esquema 7, se puede llevar a cabo la reacción como se describe en la etapa p) del Esquema 5.

De acuerdo con la etapa s) del Esquema 7, la protección de los intermedios de fórmula (XXXVIb) a intermedios de fórmula (XXXVII) se puede llevar a cabo con reactivos como cloruros de acilo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, dicitributilcarbamato o etilcloroformiato en presencia de una base como trietilamina (TEA), diisopropilamina (DIPEA), hidruro sódico (NaH), piridina con o sin catalizador como dimetilaminopiridina (DMAP), en disolventes como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno y similares en un rango de temperaturas que puede ir de -78 °C a temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo que puede variar desde 1 hora hasta 48 horas.

La preparación de intermedios de fórmula (XXXI), donde R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro, A, B, R5, R6, X e Y son como se define arriba, se puede llevar a cabo como se describe en el Esquema 8 a continuación. Los intermedios (XXXVIII) y (XXXIX) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos en la literatura y por expertos en el arte.

Esquema 8



Etapa a): reacción de intermedios de fórmula (XXXVIII), donde Y es carbono, R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro, A, B y X son como se define arriba, con intermedios de fórmula (VI), donde R5 y R6 son como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XXXI), donde Y es carbono, R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro, A, B, R5, R6 y X son como se define arriba;

alternativamente

Etapa b): reacción de un intermedio de fórmula (XXXIXa), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro, y A y X son como se define arriba, con intermedios de fórmula (VI), donde R5 y R6 son como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XXXI), donde Y es nitrógeno, b

es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro y A, R5, R6 y X son como se define arriba;

o

5 Etapa b'): reacción de un intermedio de fórmula (XXXIXa), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R11 es hidrógeno, yodo, bromo, o cloro y A y X son como se define arriba, con intermedios de fórmula (VII), donde R6 es como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XXXI), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R11 es hidrógeno, yodo, bromo, o cloro, R5 es hidrógeno y R6, A y X son como se define arriba;

alternativamente

10 Etapa b): reacción de un intermedio de fórmula (XXXIb), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, R11 es hidrógeno, yodo, bromo, o cloro y A y X son como se define arriba, con intermedios de fórmula (VI), donde R5 y R6 son como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XXXI), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, R11 es hidrógeno, yodo, bromo, o cloro y A, R5, R6 y X son como se define arriba;

15 o

Etapa b'): reacción de un intermedio de fórmula (XXXIXb), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heteroarilo, R11 es hidrógeno, yodo, bromo, o cloro y A y X son como se define arriba, con intermedios de fórmula (VII), donde R6 es como se define arriba, para obtener intermedios de fórmula (XXXI), donde Y es nitrógeno, B es un anillo de 5- o 6-miembros heterociclilo, R11 es hidrógeno, yodo, bromo o cloro, R5 es hidrógeno y R6, A y X son como se define arriba.

20

De acuerdo con las etapas a), b) y b') de Esquema 8, las reacciones se llevan a cabo como se describe en las etapas a), b) y b') del Esquema 1.

25 Los productos de partida de los procesos objeto de la presente divulgación, abarcando cualquier posible variante, así como cualquier reactivo de estos, son compuestos conocidos y si no están disponibles comercialmente se pueden preparar de acuerdo con métodos ampliamente conocidos o como se describe en la parte experimental a continuación.

30

FARMACOLOGÍA

Ensayo de proliferación celular *in vitro*

35 Para evaluar la actividad antiproliferativa de un compuesto de fórmula (I) se utilizaron las siguientes líneas celulares humanas: A2780 de carcinoma de ovarios; TT de carcinoma tiroideo medular, albergando un receptor mutado RET-C634W; LC-2/ad de adenocarcinoma pulmonar humano, albergando la fusión de proteína CCDC6-RET. Se sembraron células de crecimiento exponencial y se incubaron a 37 °C en una atmósfera húmeda al 5 % de CO₂ utilizando medio apropiado suplementado con suero fetal bovino al 10 %. Tras 24 h después de enplacar las células,

40 se añadieron al medio dosis escaladas de los compuestos disueltos en DMSO 0,1 % y se expuso las células a las drogas o bien por 72 horas (A2780), o bien por 144 horas (TT y LC-2/ad), de acuerdo con sus diferentes ratios de proliferación. Al final del tratamiento, se determinó la proliferación celular mediante un sistema de monitorización de ATP intracelular (CellTiterGlo - Promega), siguiendo las instrucciones del fabricante, y utilizando un instrumento Envision (PerkinElmer) como lector. Los datos obtenidos del compuesto *versus* células vehículo tratadas se compararon utilizando el software Explorer Assay (Symyx Technologies Inc). Los valores IC₅₀ se calcularon

45 utilizando un ajuste de curva por interpolación sigmoideal. En la siguiente Tabla A se informa de la actividad antiproliferativa de los compuestos representativos de fórmula (I) en una línea celular de carcinoma tiroideo medular expresando las formas mutadas mencionadas previamente de RET (TT) y en una línea celular de carcinoma tiroideo medular expresando la fusión mencionada previamente de RET (LC-2/ad). Como control, se informa de la actividad antiproliferativa de los mismos compuestos en una línea celular no-dependiente de RET (LC-2/ad) no relacionada.

50 Todos estos compuestos muestran una actividad remarcable en modelos celulares dirigidos por RET respecto a los no relacionados.

Tabla A

Comp #	A2780 IC ₅₀ (µM)	TT IC ₅₀ (µM)	LC-2/ad IC ₅₀ (µM)
comp 16	2,194	0,077	0,084
comp 1	0,867	0,001	0,003
comp 4	2,418	0,017	0,021
comp 3	0,385	0,003	0,006
comp 7	2,810	0,048	0,046
comp 8	0,814	0,009	0,011
comp 5	2,943	0,086	0,082
comp 6	0,348	0,024	0,049
comp 11	0,961	0,028	0,034
comp 10	0,072	0,002	0,008

comp 13	0,463	0,007	0,006
comp 12	1,838	0,042	0,051
comp 30	2,340	0,030	0,040

De lo anterior parece que los nuevos compuestos de fórmula (I) de esta divulgación son particularmente favorables en la terapia de enfermedades causadas por la desregulación de la actividad proteína cinasa tal y como el cáncer.

5 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar bien mediante agentes singulares, o alternativamente, en combinación con otros tratamientos anticancerígenos conocidos como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con, por ejemplo, agentes antihormonales como anti-estrógenos, anti-andrógenos e inhibidores de aromataasa, inhibidores de topoisomerasa I, de topoisomerasa II, agentes con microtúbulos como diana, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes que intercalan o dañan el ADN, antimetabolitos antineoplásicos u otros inhibidores cinasa, otros agentes anti-angiogénicos, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

10 Si se formula como una dosis fija, esta combinación de productos empleando los compuestos de esta divulgación se encuentran dentro del rango de dosificación descrito a continuación y los otros agentes activos farmacéuticamente se encuentran dentro de los rangos de dosificación aprobados.

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar secuencialmente con agentes anticancerígenos cuando la formulación combinada resulta inapropiada.

20 Los compuestos de fórmula (I) de la presente divulgación, adecuados para su administración a mamíferos, p. ej. humanos, pueden ser administrados mediante las vías habituales y los niveles de dosificación dependen de la edad, peso y condición del paciente, así como de la vía de administración.

25 Por ejemplo, una dosis aceptable adoptada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar desde 10 mg a aproximadamente 1 g por dosis, desde 1 a 5 veces diarias. Los compuestos de la divulgación se pueden administrar mediante una variedad de formas de dosificación, p. ej. oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con película o grageas, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en la forma de supositorios; parenteralmente, p. ej. intramuscularmente, o mediante infusiones o inyecciones intravenosas y/o intratecales y/o intraespinales.

30 La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas comprendiendo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cuál puede ser un portador o un diluyente.

35 Las composiciones farmacéuticas conteniendo los compuestos de la divulgación se preparan usualmente siguiendo los métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

40 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o de patata; lubricantes, p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes ligantes, p. ej. almidones, goma arábiga, gelatina de metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej. almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como la lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y en general, sustancias inactivas farmacológicamente y no tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser fabricadas de forma conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulado, compresión, grageado, recubrimiento con película.

45 Las dispersiones de líquidos para administración oral pueden ser, p. ej. jarabes, emulsiones y suspensiones.

50 Como ejemplo los jarabes pueden contener, como portadores, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

55 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplo de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol y, si se desea, un cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

60 Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener, como portador, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de soluciones acuosas, estériles, salinas, isotónicas o pueden contener propilenglicol como portador.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. manteca de cacao, polietilenglicol, un surfactante de éster de ácido graso polioxietilen sorbitano o lecitina.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Para referencias de cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la divulgación, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, ver la sección experimental y las reivindicaciones. En referencia a los ejemplos a continuación, los compuestos de la presente divulgación se sintetizaron utilizando los métodos descritos en la presente, u otros métodos que son sobradamente conocidos en la técnica.

Las formas cortas y abreviaturas utilizadas en la presente tienen los siguientes significados:

g (gramos)	mg (miligramos)
mL (mililitros)	µL (microlitros)
mM (milimolar)	mmol (milimol)
µM (micromolar)	Rt (tiempo de retención)
h (horas)	MHz (Mega Hercio)
mm (milímetros)	Hz (Hercio)
mol (mol)	min (minutos)
t.a. (temperatura ambiente)	CCF (cromatografía de capa fina)
DMAP (dimetilaminopiridina)	TEA (trietilamina)
Na ₂ SO ₄ (sulfato sódico)	AcOEt (acetato de etilo)
Na ₂ CO ₃ (carbonato sódico)	K ₂ CO ₃ (carbonato potásico)
DMF (N,N-dimetilformamida)	DCM (diclorometano)
DIPEA (N,N-diisopropil-N-etilamina)	Hex (hexano)
THF (tetrahidrofurano)	DMSO (dimetilsulfóxido)
MeOH (metanol)	ESI (ionización de electroespray)
NaHCO ₃ (bicarbonato sódico)	OTf (grupo triflato)
HCl (solución de ácido clorhídrico)	NH ₃ (solución de hidróxido amónico en agua al 33 %)
LiOH (hidróxido de litio)	KOH (hidróxido potásico)
EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreuro)	
TBTU (tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio)	
HBTU (hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio)	
RP-HPLC (cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa)	

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente divulgación, sin suponer ninguna limitación a la misma, se presentan los siguientes ejemplos.

Tal y como se utilizan en la presente, los símbolos y convenciones utilizados en los procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con aquellos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*.

A menos que se indique de otra forma, los materiales obtenidos de suministradores comerciales eran del mejor grado y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Los disolventes anhidro como DMF, THF, DCM se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que involucran compuestos sensibles al aire o a la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

Purificación general y métodos analíticos

La cromatografía flash se llevó a cabo en gel de sílice (Merck grado 9395, 60A).

HPLC se llevó a cabo en una columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 µm) utilizando un sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). La fase móvil A era tampón acetato amónico 5 mM (pH 5,2 con ácido acético-acetonitrilo 95:5) y la fase móvil B era agua-acetonitrilo (5:95). El gradiente desde el 10 % al 90 % en B en 2 min. La detección de UV a 220 nm y a 254 nm. El flujo era de 1 mL/min. El volumen de inyección 10 µL. Barrido completo en el rango de masas de 100 a 800 amu. El voltaje de capilaridad era 2,5 KV; la fuente de temperatura a 120 °C; cono 10 V. Las masas se dan como ratio m/z.

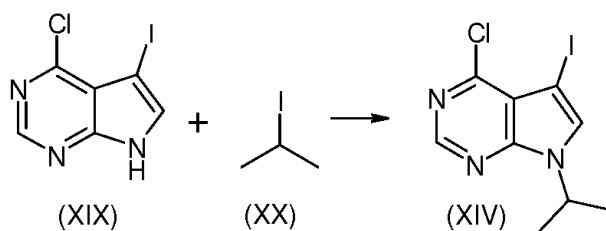
En caso necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativo en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 µm) o en una columna Waters X Terra RP18 (30 x 150 mm, 5 µm) utilizando un HPLC preparativo Waters 600 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de cuadrupolo simple, ionización por electroespray, modo positivo. Fase móvil A era agua/TFA 0,1 % y la fase móvil B era acetonitrilo. El gradiente de 10 a 90 % en 8 min, manteniendo a 90 % en B durante 2 min. El flujo era de 20 mL/min. De forma alternativa, la fase móvil A era agua/NH₃ 0,05 %, y la fase móvil B era acetonitrilo. Gradiente de 10 a 100 % en B durante 8 min, manteniendo a 100 % en B durante 2 min. Flujo de 20 mL/min. Los espectros de

^1H -RMN se tomaron a temperatura constante de 28 °C en un espectrómetro Varian INOVA 400 operando a 400,5 MHz y equipado con una sonda de detección indirecta PGF de 5 mm en el eje z ($^1\text{H}\{^{15}\text{N}\text{-}^{31}\text{P}\}$).

Los desplazamientos químicos se referenciaron con respecto a las señales residuales de los disolventes ($\text{DMSO-}d_6$: 2,50 ppm para ^1H , donde no se especifique de otro modo). Los datos se muestran como sigue: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quin = quinteto, br.s. = singulete ancho, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, dt = doblete de tripletes, td = triplete de dobletes, qd = cuarteto de dobletes, tt = triplete de tripletes, m = multiplete, spt = septeto), constantes de acoplamiento (J , Hz) y número de protones.

Tal y como se divulgó previamente (M. Colombo, F. R. Sirtori, V. Rizzo, *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004, 18(4), 511-517), ESI(+) espectros de masa de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Q-Tof Ultima (Waters, Manchester, UK) directamente conectado con un sistema de micro-HPLC Agilent 1100 (Palo Alto, US).

Preparación 1



Esquema 4a, etapa k

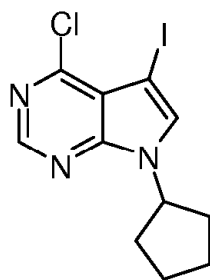
4-Cloro-5-yodo-7-isopropil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Los intermedios se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en las patentes WO2009114874 y WO2011044157. Y = 96 %

^1H -RMN (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 4,92 – 5,15 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,63 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClIN}_3$ [(M+H) $^+$]: 321,9603; encontrado: 321,9605

De acuerdo con la misma metodología, pero empleando reactivos adecuados disponibles comercialmente, se prepararon los siguientes intermedios:

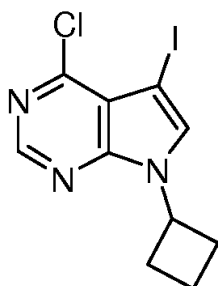


4-Cloro-7-ciclopentil-5-yodo-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

Y = 92 %

^1H -RMN (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,61 – 1,74 (m, 2H), 1,81 – 2,03 (m, 4H), 2,06 – 2,22 (m, 2H), 5,04 – 5,20 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,63 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClIN}_3$ [(M+H) $^+$]: 347,9759; encontrado: 347,9753

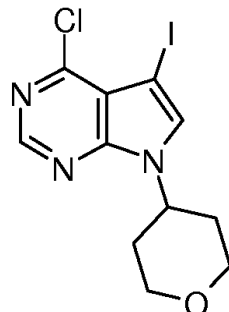


4-Cloro-7-ciclobutil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Y = 45 %

HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₀ClIN₃ [(M+H)⁺]: 333,9603; encontrado: 333,9615

5



10

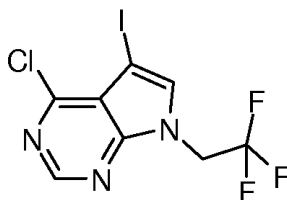
15

4-Cloro-5-yodo-7-(tetrahidropiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Y = 68 %

HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₂ClIN₃O [(M+H)⁺]: 364,9708; encontrado: 364,9701

20



25

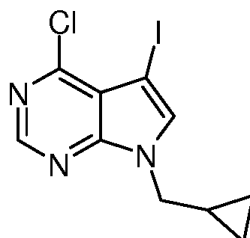
30

4-Cloro-5-yodo-7-(2,2,2-trifluoro-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Y = 98 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,23 (q, *J* = 9,1 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,74 (s, 1H)HRMS (ESI) calculado para C₈H₅ClF₃IN₃ [(M+H)⁺]: 361,9164; encontrado: 361,9170

35



40

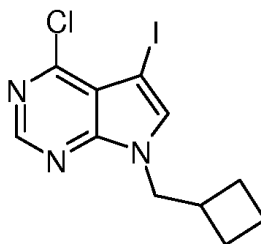
45

4-Cloro-7-ciclopropilmetil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Y = 83 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,39 – 0,46 (m, 2H), 0,48 – 0,55 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,64 (s, 1H)HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₀ClIN₃ [(M+H)⁺]: 333,9603; encontrado: 333,9604

50



55

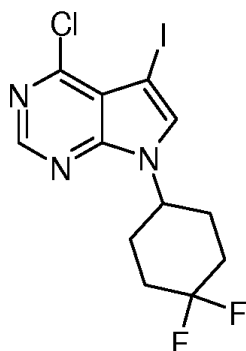
60

4-Cloro-7-ciclobutilmetil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Y = 93 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 – 1,99 (m, 6H), 2,73 – 2,88 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,63 (s, 1H)HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₂ClIN₃ [(M+H)⁺]: 347,9759; encontrado: 347,9770

65

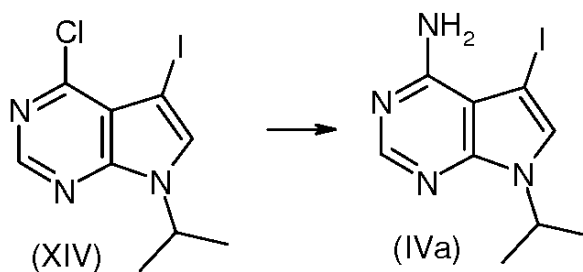


4-Cloro-7-(4,4-difluoro-ciclohexil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Y = 35 %

HRMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{12}ClF_2IN_3$ [(M+H)⁺]: 397,9727; encontrado: 397,9715

Preparación 2



Esquema 4a, etapa i

5-Yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

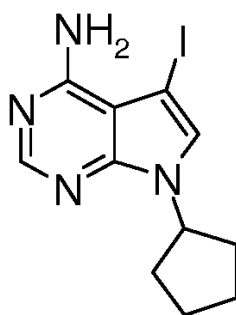
Una solución de 4-cloro-5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100 mg, 0,31 mmol) en dioxano (0,47 mL) y NH₄OH acuoso (0,35 mL) se calentó a 100 °C en un aparato microondas durante 4 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo con AcOEt y se lavó con agua destilada y solución de salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido blanco puro.

Y = 95 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 7H), 4,76 – 4,96 (m, 1H), 6,55 (br.s., 2H), 7,57 (s, 1H), 8,08 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $C_9H_{12}IN_4$ [(M+H)⁺]: 303,0101; encontrado: 303,0104

De acuerdo con esta misma metodología, pero emplean intermedios adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

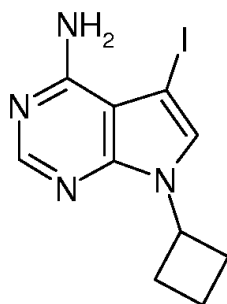


7-Ciclopentil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

Y = 73 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 – 1,73 (m, 2H), 1,75 – 1,91 (m, 4H), 1,98 – 2,16 (m, 2H), 4,90 – 5,06 (m, 1H), 6,55 (br.s., 2H), 7,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H)

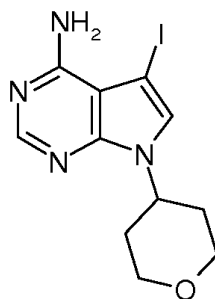
HRMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{14}IN_4$ [(M+H)⁺]: 329,0258; encontrado: 329,0254



5 **7-Ciclobutil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina**

Y = 75 %

HRMS (ESI) calculado para $C_{10}H_{12}IN_4$ [(M+H)⁺]: 315,0101; encontrado: 315,0104

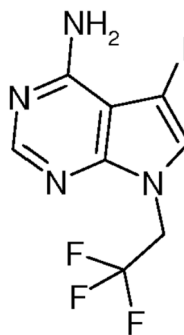


10

5-Yodo-7-(tetrahidro-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

Y = 62 %

HRMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{14}IN_4$ [(M+H)⁺]: 345,0207; encontrado: 345,0203

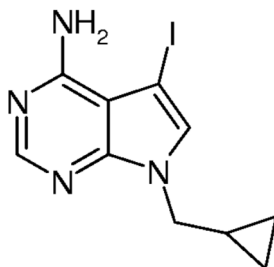


5-Yodo-7-(2,2,2-trifluoro-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

Y = 95 %

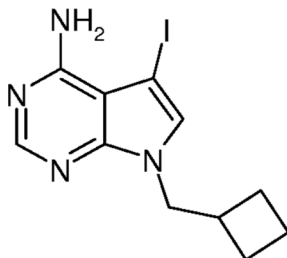
15 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,03 (q, *J* = 9,3 Hz, 2H), 6,73 (br.s., 2H), 7,49 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $C_8H_7F_3IN_4$ [(M+H)⁺]: 342,9662; encontrado: 342,9663

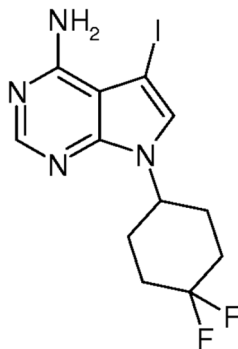


7-Ciclopropilmetil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

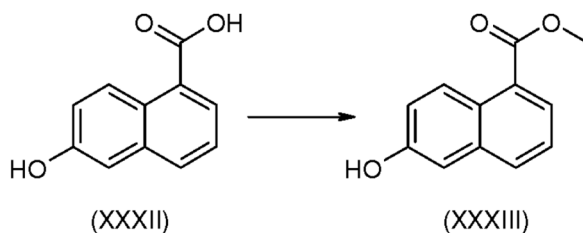
Y = 71 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,35 – 0,40 (m, 2H), 0,44 – 0,54 (m, 2H), 1,15 – 1,29 (m, 1H), 3,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,57 (br.s., 2H), 7,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H)5 HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₂IN₄ [(M+H)⁺]: 315,0101; encontrado: 315,0096**7-Ciclobutilmetil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina**

Y = 94 %

10 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,59 – 2,02 (m, 6H), 2,73 (quin, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,57 (br.s., 2H), 7,39 – 7,47 (m, 1H), 8,09 (s, 1H)HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₄IN₄ [(M+H)⁺]: 329,0258; encontrado: 329,026915 **7-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina**

Y = 42 %

HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₄F₂IN₄ [(M+H)⁺]: 379,0226; encontrado: 379,0229**Preparación 3**

20

Esquema 6, etapa q

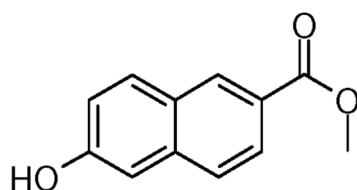
Éster metílico de ácido 6-hidroxi-naftalen-1-carboxílico

El intermedio se puede preparar de acuerdo con el método descrito en Med.Chem.Lett 2014, 5, 592-597.

25 Y = 95 %

HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₁O₃ [(M+H)⁺]: 203,0703; encontrado: 203,0707

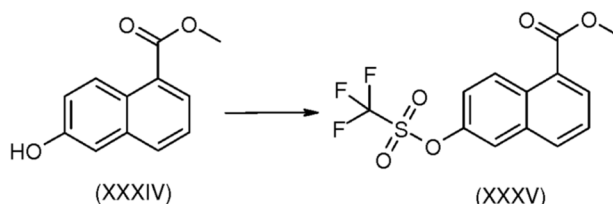
De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

**Éster metílico de ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico**

- 5 Y = 96 %
 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,88 (s, 3H), 7,12 – 7,22 (m, 2H), 7,74 – 7,80 (m, 1H), 7,84 – 7,89 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3$ [(M+H) $^+$]: 203,0703; encontrado: 203,0699

Preparación 4

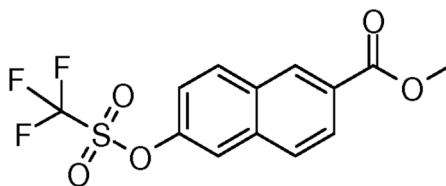
10



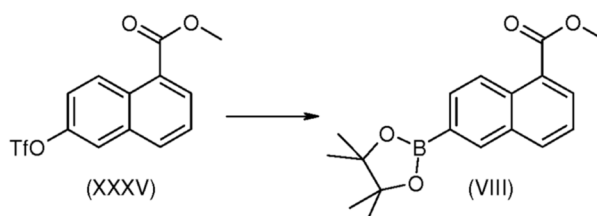
Esquema 6, etapa r

Éster metílico de ácido 6-trifluorometansulfonyloxi-naftalen-1-carboxílico

- 15 El intermedio puede ser preparado de acuerdo con el método descrito en Med.Chem.Lett. 2014, 5, 592-597 utilizando anhídrido trifluorometansulfónico (Y = 97 %) o de acuerdo con el método descrito en la patente WO/2007/104538 utilizando N-feniltrifluorometansulfonimida (Y = 93 %)
 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,96 (s, 3H), 7,72 – 7,82 (m, 2H), 8,27 (dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)
 20 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 335,0196; encontrado: 335,0177
 De acuerdo con estas metodologías, pero empleando productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes intermedios:

**Éster metílico de ácido 6-trifluorometansulfonyloxi-naftalen-2-carboxílico**

- 25 Y = 97 %
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ [(M+H) $^+$]: 335,0196; encontrado: 335,0185

Preparación 5

30

Esquema 6, etapa p'

Éster metílico de ácido 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-carboxílico

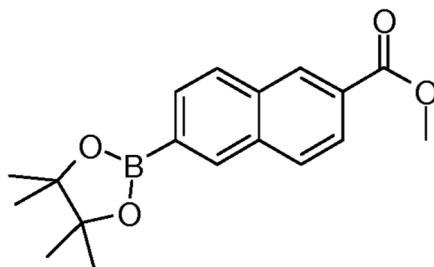
El intermedio se puede preparar de acuerdo con el método descrito en Med.Chem.Lett. 2014, 5, 592-597.

Y = 54 %

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,33 – 1,38 (m, 12H), 3,93 – 3,97 (m, 3H), 7,61 – 7,67 (m, 1H), 7,83 – 7,87 (m, 1H), 8,17 – 8,21 (m, 1H), 8,28 – 8,33 (m, 1H), 8,39 – 8,43 (m, 1H), 8,70 – 8,76 (m, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{22}BO_4$ $[(M+H)^+]$: 312,1642; encontrado: 312,1647

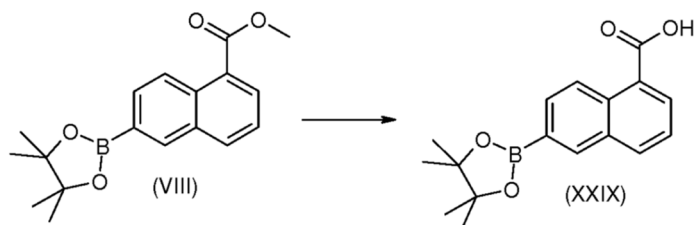
De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes intermedios:



- 5 **Éster metílico de ácido 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-carboxílico**
 Y = 84 %
 1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (s, 12H), 3,93 (s, 3H), 7,80 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,63 (s, 1H)

10 HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{22}BO_4$ $[(M+H)^+]$: 312,1606; encontrado: 312,1600

Preparación 6

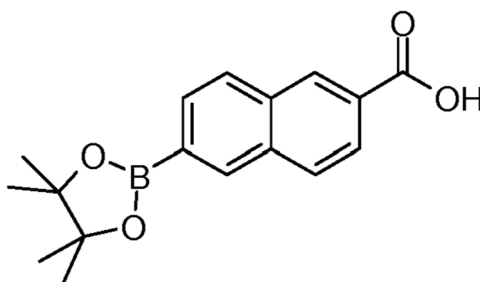


Esquema 5, etapa d

- 15 **Ácido 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-carboxílico**
 El intermedio se puede preparar de acuerdo con el método descrito en Med.Chem.Lett. 2014, 5, 592-597.
 Y = 48 %

HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{20}BO_4$ $[(M+H)^+]$: 299,1449; encontrado: 299,1452

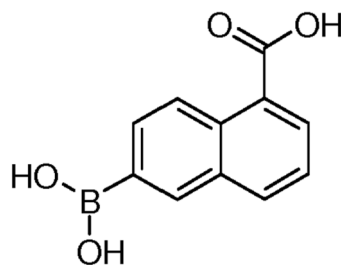
- 20 De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes intermedios:



Ácido 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-2-carboxílico

Y = 93 %

25 HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{20}BO_4$ $[(M+H)^+]$: 299,1449; encontrado: 299,1447



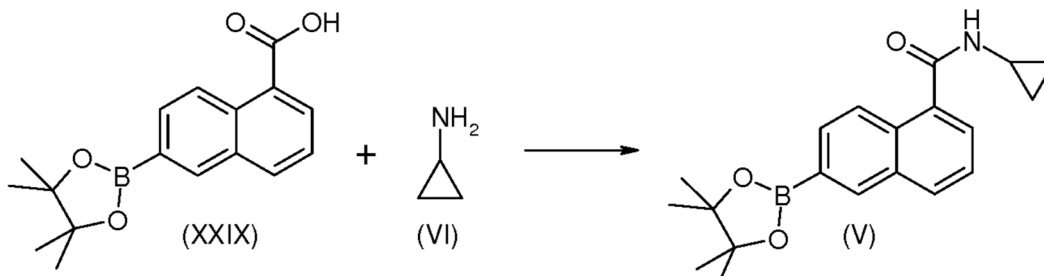
30 **Ácido 6-(dihidroxiboranil)naftalen-1-carboxílico**

Y = 49 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,7, 1,1$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,6, 3,1$ Hz, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 13,05 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BO}_4$ [(M+H) $^+$]: 217,0667; encontrado: 217,0061

Preparación 7



5

Esquema 5, etapa a

Ciclopropilamida de ácido 6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-naftalen-1-carboxílico

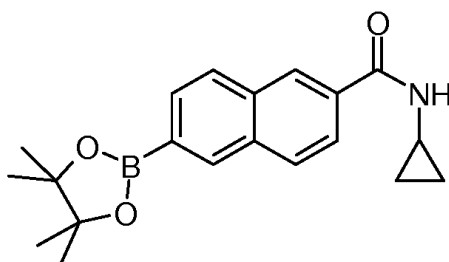
A una solución de ácido 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-naftalen-1-carboxílico (100 mg, 0,34 mmol) en DMF seco (1 mL) se añadieron DIPEA (0,114 mL, 0,67 mmol), TBTU (215 mg, 0,67 mmol) y ciclopropilamina (0,046 mL, 0,67 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo con AcOEt y se lavó con agua ácida y solución de salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. Se aisló el producto como un sólido blanco.

Y = 53 %

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BNO}_3$ [(M+H) $^+$]: 338,1922; encontrado: 338,1917

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes intermedios:

20



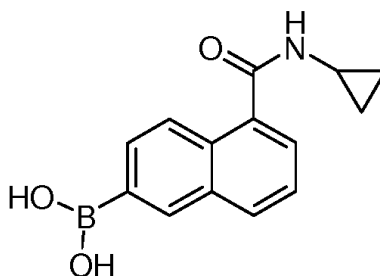
25

Ciclopropilamida de ácido 6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)-naftalen-2-carboxílico

Y = 63 %

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BNO}_3$ [(M+H) $^+$]: 338,1922; encontrado: 338,1921

35



40

Ácido [5-(ciclopropilcarbamoil)naftalen-2-il]bórico

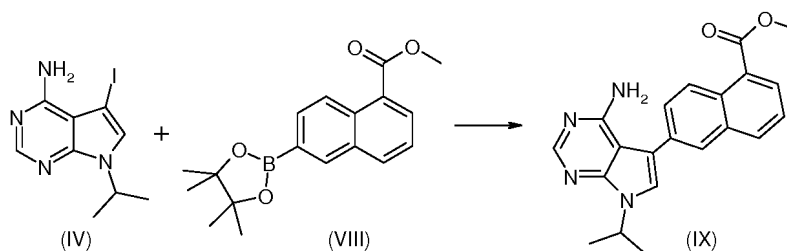
Y = 98 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,55 – 0,62 (m, 2H), 0,69 – 0,77 (m, 2H), 2,90 – 2,99 (m, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,39 (br.s., 1H), 8,52 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H)

50

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BNO}_3$ [(M+H) $^+$]: 255,1176; encontrado: 255,1175

Preparación 8



Esquema 2, etapa c

5 **Éster metílico de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico**

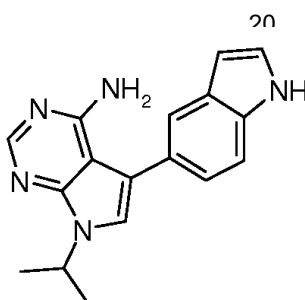
Se disolvió 5-yodo-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (100 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de DME (2,4 mL) y agua destilada (1,5 mL). Se añadieron Na_2CO_3 (140 mg, 1,32 mmol), éster metílico de ácido 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-naftalen-1-carboxílico (113 mg, 0,36 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0,01 mmol) al medio de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se recogió el residuo con AcOEt y se lavó con agua destilada y solución de salmuera. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (AcOEt) proporcionando, después de triturar con dietiléter, el compuesto del título.

Y = 66 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 3,97 (s, 3H), 5,01 (quin, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,13 (br.s., 2H), 7,60 – 7,67 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ [(M+H) $^+$]: 361,1659; encontrado: 361,1665

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando productos de partida adecuados, se prepararon los siguientes intermedios:

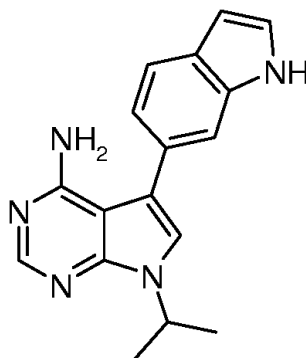


5-(1H-Indol-5-il)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

Y = 85 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 4,97 (quin, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,00 (br.s., 2H), 6,47 (ddd, $J = 3,0, 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,33 – 7,36 (m, 1H), 7,39 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,47 – 7,52 (m, 1H), 7,59 – 7,62 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 11,17 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_5$ [(M+H) $^+$]: 292,1557; encontrado: 292,1550

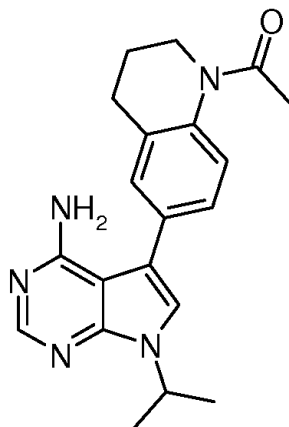


5-(1H-indol-6-il)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

Y = 83 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,46 – 1,51 (m, 6H), 4,99 (quin, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,06 (br.s., 2H), 6,47 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 11,16 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 292,1557; encontrado: 292,1547

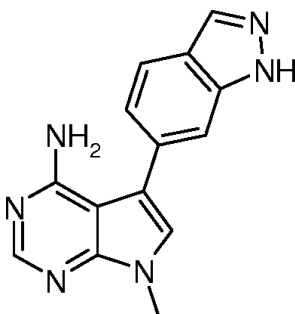


1-[6-(4-Amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etanona

Y = 78 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,39 – 1,50 (m, 6H), 1,91 (quin, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,76 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,97 (quin, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,06 (br.s., 2H), 7,16 – 7,32 (m, 2H), 7,34 – 7,78 (m, 3H), 8,13 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 350,1976; encontrado: 350,1980

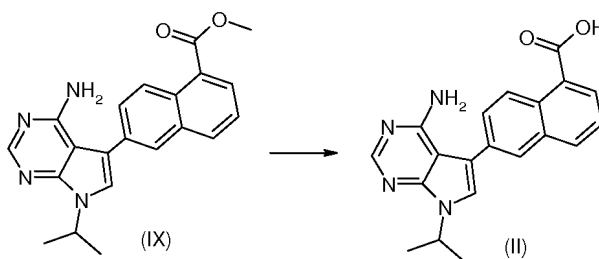


5-(1H-Indazol-6-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,76 (s, 3H), 6,13 (br.s., 2H), 7,23 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 13,08 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 265,1196; encontrado: 265,1205

Preparación 9



Esquema 2, etapa d

Ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico

Se añadió LiOH (20 mg, 0,83 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol) en THF (0,9 mL) y agua destilada (0,9 mL). Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y la fase acuosa básica se lavó dos veces con AcOEt para eliminar impurezas orgánicas. Se aciduló la fase acuosa con HCl 2N para proporcionar el compuesto del título como un precipitado cristalino.

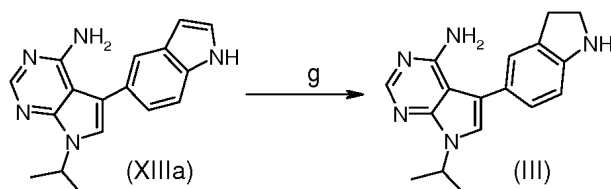
Y = 91 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 5,08 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 13,20 (br.s., 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₉N₄O₂ [(M+H)⁺]: 347,1503; encontrado: 347,1506

5 **Preparación 10**

10



15 Esquema 3, etapa g

5-(2,3-Dihidro-1H-indol-5-il)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

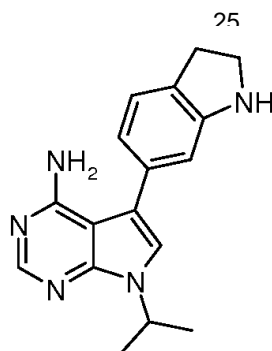
Se puede preparar el intermedio de acuerdo con el método descrito en la patente WO2014/072220.

Y = 72 %

20 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (d, *J* = 6,71 Hz, 6H), 2,96 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,46 (td, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 2H), 4,94 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,96 (br.s., 2H), 6,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,17 – 7,36 (m, 1H), 8,09 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₀N₅ [(M+H)⁺]: 294,1713; encontrado: 294,1712

Conforme a esta misma metodología, pero empleando productos de partida adecuados, se prepararon el siguiente intermedio:



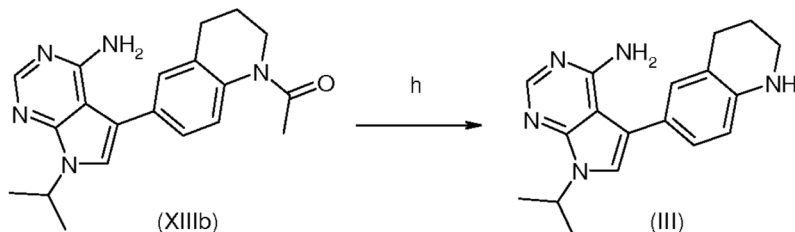
40 **5-(2,3-Dihidro-1H-indol-6-il)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina**

Y = 65 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 2,94 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,94 (quin, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,08 (br.s., 2H), 6,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₀N₅ [(M+H)⁺]: 294,1713; encontrado: 294,1709

45 **Preparación 11**



Esquema 3, etapa h

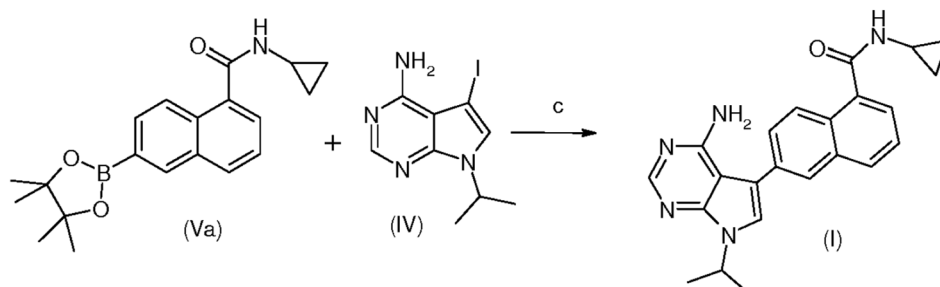
7-Isopropil-5-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina

50 A una solución de 1-[6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]etanona (100 mg, 0,29 mmol) en MeOH (9,4 mL) y agua destilada (4,8 mL), se añadió KOH (321 mg, 5,73 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 19 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua destilada y solución de salmuera. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (AcOEt/Hex 8/2-9/1) proporcionando el compuesto del título (63 mg) como un aceite amarillo.

55 Y = 65 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,82 (quin, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,68 – 2,73 (m, 2H), 3,17 – 3,24 (m, 2H), 4,93 (quin, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,06 (br.s., 2H), 6,51 (d, $J = 9,15$ Hz, 1H), 6,87 – 7,00 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,23 (br.s., 1H), 8,08 (s, 1H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 308,1870; encontrado: 308,1873

5

Ejemplo 1

Esquema 1, etapa c

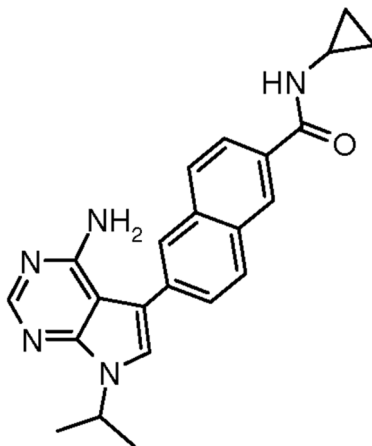
10 **Ciclopropilamida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 1)**El compuesto se puede preparar de acuerdo con el método descrito en la *Preparación 8*

Y = 69 %

15 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,58 – 0,63 (m, 2H), 0,71 – 0,78 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 2,96 (td, $J = 7,48, 3,72$ Hz, 1H), 5,01 (quin, $J = 6,80$ Hz, 1H), 6,09 (br.s., 2H), 7,51 – 7,57 (m, 2H), 7,72 (dd, $J = 8,73, 1,77$ Hz, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,67$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 386,1976; encontrado: 386,1972

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando intermedios adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:



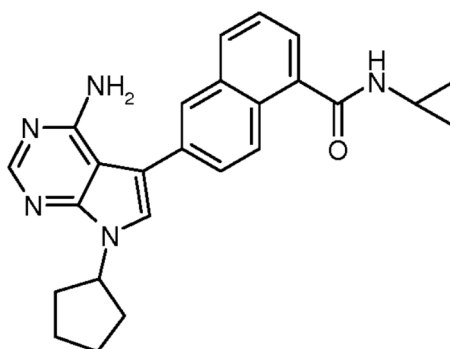
20

25 **Ciclopropilamida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-2-carboxílico (comp 2)**

Y = 49 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,53 – 0,64 (m, 2H), 0,67 – 0,76 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 6,84$ Hz, 6H), 2,89 (td, $J = 7,45, 3,78$ Hz, 1H), 4,98 (quin, $J = 6,71$ Hz, 1H), 6,11 (br.s., 2H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,36, 1,65$ Hz, 1H), 7,85 – 7,92 (m, 1H), 7,94 – 7,98 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 4,15$ Hz, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 386,1976; encontrado: 386,1971

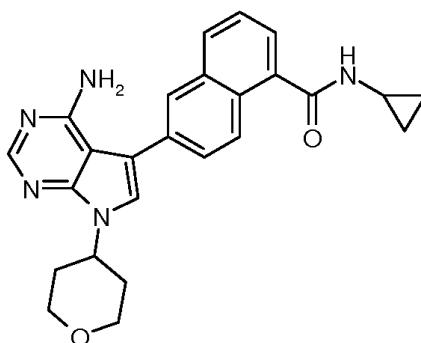


Ciclopropilamida de 6-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 3)

Y = 25 %

5 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,53 – 0,65 (m, 2H), 0,70 – 0,79 (m, 2H), 1,61 – 1,77 (m, 2H), 1,80 – 2,04 (m, 4H), 2,08 – 2,24 (m, 2H), 2,96 (td, $J = 11,47, 3,97, 3,36$ Hz, 1H), 5,02 – 5,25 (m, 1H), 6,09 (br.s., 2H), 7,51 – 7,61 (m, 3H), 7,72 (dd, $J = 8,67, 1,83$ Hz, 1H), 7,95 – 8,08 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 4,39$ Hz, 1H)

10 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 412,2132; encontrado: 412,2133

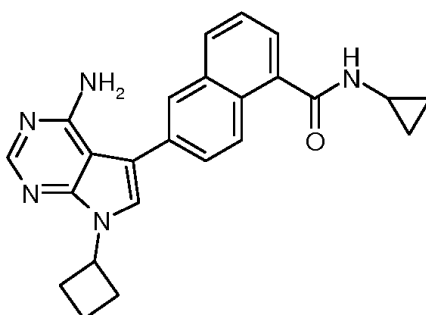


Ciclopropilamida de ácido 6-[4-amino-7-(tetrahidro-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp 8)

Y = 20 %

15 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,59 – 0,64 (m, 2H), 0,71 – 0,78 (m, 2H), 1,91 (dd, $J = 12,14, 2,62$ Hz, 2H), 2,15 (qd, $J = 12,25, 4,39$ Hz, 2H) 2,92 – 3,01 (m, 1H), 3,51 – 3,59 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 11,11, 4,15$ Hz, 2H), 4,87 (tt, $J = 11,95, 4,04$ Hz, 1H), 6,13 (br.s., 2H), 7,52 – 7,58 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,79, 1,83$ Hz, 1H), 7,98 – 8,06 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 4,39$ Hz, 1H)

20 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ [(M+H) $^+$]: 428,2081; encontrado: 428,2091

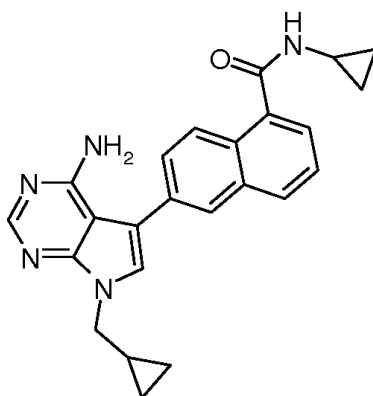


Ciclopropilamida de ácido 6-(4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 12)

Y = 15 %

45 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 398,1976; encontrado: 398,1979

50

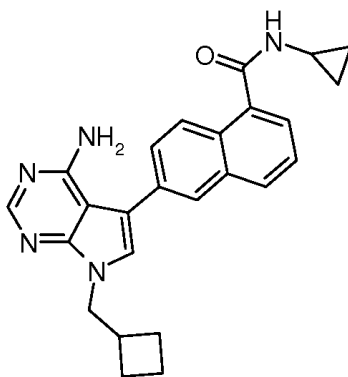


Ciclopropilamida de ácido 6-(4-amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 13)

20 Y = 47 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,42 – 0,48 (m, 2H), 0,48 – 0,56 (m, 2H), 0,58 – 0,64 (m, 2H), 0,71 – 0,78 (m, 2H), 1,26 – 1,38 (m, 1H), 2,92 – 3,01 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 7,20$ Hz, 2H), 6,11 (br.s., 2H), 7,54 – 7,56 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,73, 1,89$ Hz, 1H), 7,99 – 8,07 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 4,39$ Hz, 1H)

25 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 398,1976; encontrado: 398,1974

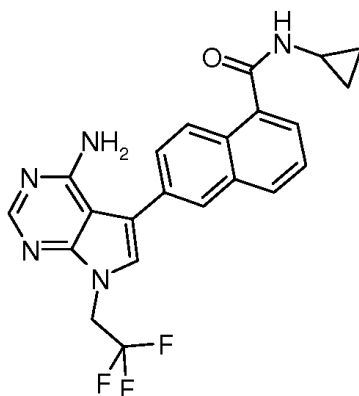


Ciclopropilamida de ácido 6-(4-amino-7-ciclobutilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 14)

45 Y = 46 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,58 – 0,64 (m, 2H), 0,71 – 0,78 (m, 2H), 1,74 – 2,06 (m, 6H), 2,84 (quin, $J = 7,63$ Hz, 1H), 2,92 – 3,01 (m, 1H), 4,23 (d, $J = 7,45$ Hz, 2H), 6,10 (br.s., 2H), 7,47 (s, 1H), 7,52 – 7,57 (m, 2H), 7,69 (dd, $J = 8,79, 1,83$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,83$ Hz, 1H), 8,01 – 8,06 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 4,39$ Hz, 1H)

50 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 412,2132; encontrado: 412,2134



55

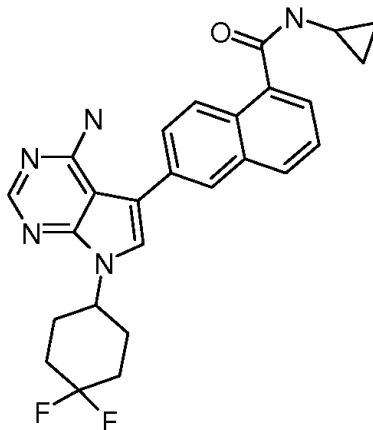
60

65

Ciclopropilamida de ácido 6-[4-amino-7-(2,2,2-trifluoro-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp 15)

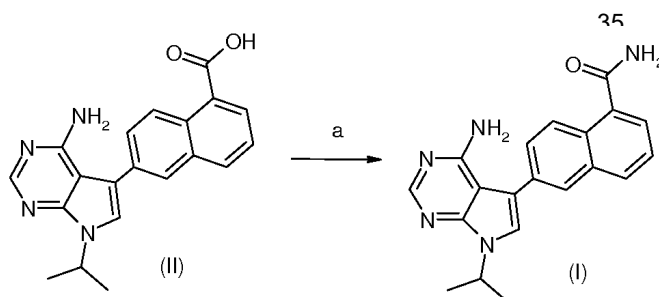
Y = 56 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,58 – 0,65 (m, 2H), 0,71 – 0,77 (m, 2H), 2,97 (td, *J* = 7,29, 4,09 Hz, 1H), 5,14 (q, *J* = 9,28 Hz, 2H), 6,28 (br.s., 2H), 7,49 – 7,52 (m, 1H), 7,55 – 7,59 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,73, 1,89 Hz, 1H), 8,02 – 8,10 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,39 Hz, 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₉F₃N₅O [(M+H)⁺]: 426,1536; encontrado: 426,1537**Ciclopropilamida de ácido 6-[4-Amino-7-(4,4-difluoro-ciclohexil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp 30)**

Y = 30 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,56 – 0,62 (m, 2H), 0,71 – 0,77 (m, 2H), 2,02 – 2,21 (m, 8H), 2,95 (td, *J* = 7,29, 4,09 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,16 (br.s., 2H), 7,54 – 7,55 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,69, 1,68 Hz, 1H), 8,01 – 8,03 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,12 Hz, 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₆F₂N₅O [(M+H)⁺]: 462,21; encontrado: 462,2112**Ejemplo 2**

Esquema 1, etapa a

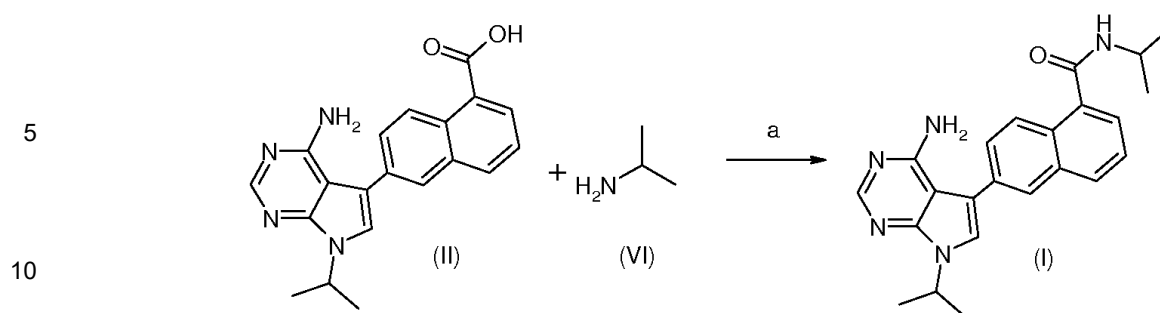
Amida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 4)

A una solución de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol) en DMF seco (3,3 mL), se añadieron DIPEA (0,198 mL, 1,16 mmol), EDCI (90 mg, 0,58 mmol) y sal de amonio de 1-hidroxil-1H-benzotriazol (88 mg, 0,58 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo con AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, HCl 0,5 M y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (AcOEt/MeOH 95/5) proporcionando, después de triturar con dietiléter, el compuesto del título.

Y = 57 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (d, *J* = 6,71 Hz, 6H), 5,01 (quin, *J* = 6,80 Hz, 1H), 6,10 (br.s., 2H), 7,55 (dd, *J* = 8,18, 7,08 Hz, 1H), 7,58 (br.s., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,63 – 7,66 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,79, 1,83 Hz, 1H), 7,95 – 8,08 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₂₆N₅O [(M+H)⁺]: 346,1663; encontrado: 346,1669**Ejemplo 3**



15 Esquema 1, etapa a

Isopropilamida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 5)

A una solución de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol) en DMF seco (3,3 mL), se añadieron DIPEA (0,198 mL, 1,16 mmol), HBTU (220 mg, 0,58 mmol) e isopropilamina (0,05 mL, 0,58 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo con AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (AcOEt/MeOH 99/1) proporcionando, después de triturar con dietiléter, el compuesto del título.

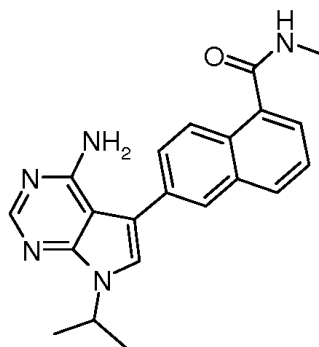
Y = 76 %

25 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, *J* = 6,59 Hz, 6H), 1,50 (d, *J* = 6,84 Hz, 6H), 4,15 – 4,25 (m, 1H), 4,93 – 5,09 (quin, *J* = 6,77 Hz, 1H), 6,09 (br.s., 2H), 7,52 – 7,58 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,79, 1,83 Hz, 1H), 7,97 – 8,06 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₆N₅O [(M+H)⁺]: 388,2132; encontrado: 388,2130

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando intermedios adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

35



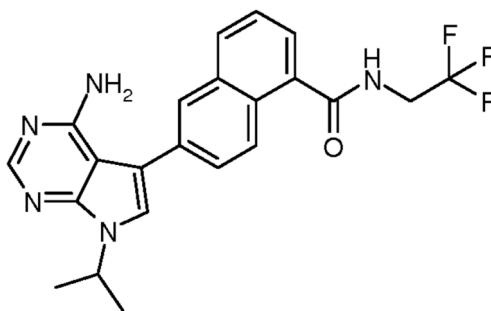
40

45 **Metilamida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 6)**

Y = 65 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (d, *J* = 6,84 Hz, 6H), 2,87 (d, *J* = 4,64 Hz, 3H), 5,01 (quin, *J* = 6,71 Hz, 1H), 6,09 (br.s., 2H), 7,53 – 7,57 (m, 1H), 7,58 – 7,60 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,79, 1,83 Hz, 1H), 7,97 – 8,06 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 8,46 (q, *J* = 4,35 Hz, 1H)

50 HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₂₂N₅O [(M+H)⁺]: 360,1819; encontrado: 360,1831

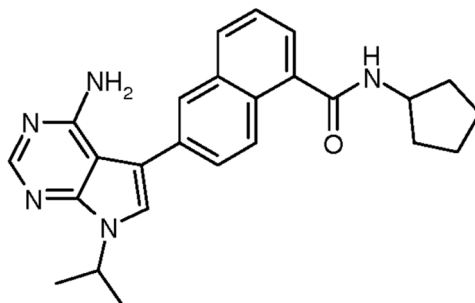


55 **(2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 7)**

Y = 45 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (d, *J* = 6,71 Hz, 6H), 4,18 (qd, *J* = 9,70, 6,41 Hz, 2H), 5,01 (quin, *J* = 6,74 Hz, 1H), 6,11 (br.s., 2H), 7,57 – 7,64 (m, 3H), 7,75 (dd, *J* = 8,79, 1,95 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 8,08 – 8,12 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 9,24 (t, *J* = 6,35 Hz, 1H)

5 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₂₁F₃N₅O [(M+H)⁺]: 428,1693; encontrado: 428,1698

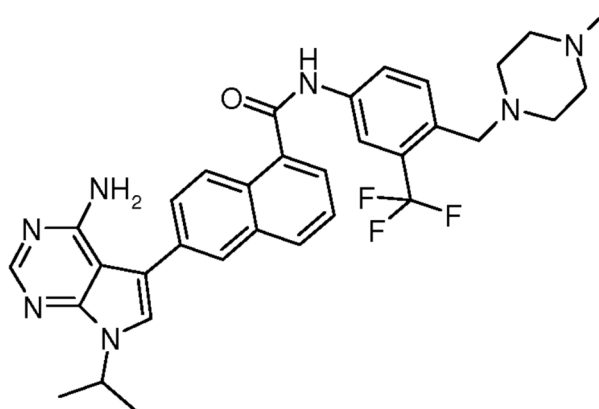


10 **Ciclopentilamida de 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 9)**

Y = 53 %

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (d, *J* = 6,84 Hz, 6H), 1,52 – 1,76 (m, 6H), 1,87 – 2,03 (m, 2H), 4,28 – 4,39 (m, 1H), 4,97 – 5,06 (m, 1H), 6,09 (br.s., 2H), 7,52 – 7,59 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,73, 1,89 Hz, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₈N₅O [(M+H)⁺]: 414,2289; encontrado: 414,2297

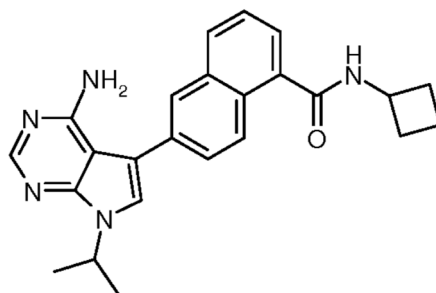


15 **[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]amida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 10)**

Y = 25 %

20 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 (d, *J* = 6,71 Hz, 6H), 2,14 (s, 3H), 2,24 – 2,45 (m, 8H), 3,56 (s, 2H), 4,88 – 5,14 (m, 1H), 6,08 (br.s., 2H), 7,55 – 7,66 (m, 2H), 7,68 – 7,79 (m, 3H), 8,00 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,46 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,18 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,21 – 8,33 (m, 2H), 10,82 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para C₃₃H₃₅F₃N₇O [(M+H)⁺]: 602,2850; encontrado: 602,2867

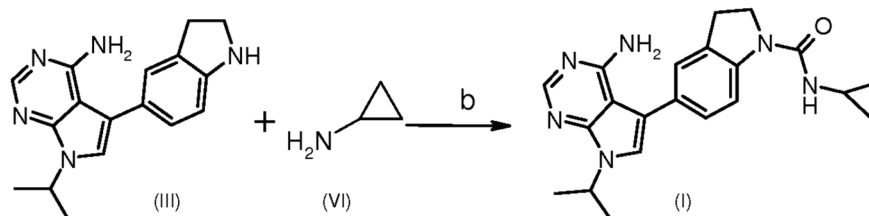


25 **Ciclobutilamida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp 11)**

Y = 30 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,50 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 1,65 – 1,77 (m, 2H), 1,98 – 2,16 (m, 2H), 2,23 – 2,37 (m, 2H), 4,44 – 4,62 (m, 1H), 4,94 – 5,08 (m, 1H), 6,09 (br.s., 2H), 7,52 – 7,64 (m, 3H), 7,68 – 7,74 (dd, $J = 8,79$, 2,2 Hz, 1H), 7,99 – 8,07 (m, 2h), 8,17 (s, 1H), 8,24 – 8,28 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 8,72 – 8,83 (d, $J = 7,81$ Hz, 1H)
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 400,2132; encontrado: 400,2128

5 **Ejemplo 4**



10 Esquema 1, etapa b

Ciclopropilamida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 16)

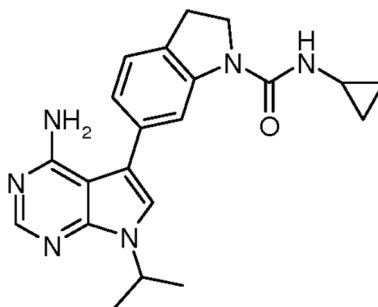
15 Se añadió ciclopropilamina (0,087 mL, 1,26 mmol) a una suspensión de trifosgeno (124 mg, 0,42 mmol) y Na_2CO_3 (106 mg, 2,52 mmol) en DCM (20 mL), mantenida a 0°C bajo argón. Se monitoreó la reacción mediante HPLC (siguiendo la formación de 1-ciclopropil-3-(3-metilfenil)urea mediante el tratamiento de la muestra de la mezcla de reacción con 3-metilaniлина). Después de 1 h se añadió 5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina a 0°C y se dejó agitando la reacción durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con agua (3×10 mL) y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de columna flash (AcOEt – AcOEt/MeOH 95/5) proporcionó el producto como un sólido amarillo.

20 Y = 66 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,44 – 0,54 (m, 2H), 0,60 – 0,66 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,71$ Hz, 7H), 2,57 – 2,66 (m, 1H), 3,14 (t, $J = 8,73$ Hz, 3H), 3,87 (t, $J = 8,79$ Hz, 2H), 4,95 (quin, $J = 6,77$ Hz, 1H), 6,02 (br.s., 2H), 6,72 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,24$, 1,89 Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 1,34$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)

25 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 377,2085; encontrado: 377,2093

De acuerdo con esta misma metodología, pero empleando intermedios adecuados (III y VI), se prepararon los siguientes compuestos:

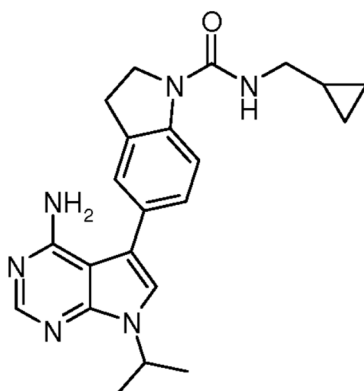


30 **Ciclopropilamida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 17)**

Y = 49 %

35 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,45 – 0,51 (m, 2H), 0,59 – 0,64 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 2,57 – 2,64 (m, 1H), 3,12 (t, $J = 8,61$ Hz, 2H), 3,88 (t, $J = 8,73$ Hz, 2H), 4,97 (quin, $J = 6,71$ Hz, 1H), 6,08 (br.s., 1H), 6,74 (d, $J = 2,69$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 7,51$, 1,65 Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,57$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 1,46$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 377,2085; encontrado: 377,2086

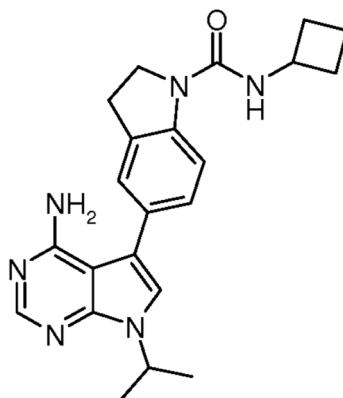


Ciclopropilmetilamida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 18)

5 Y = 44 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,20 – 0,24 (m, 2H), 0,36 – 0,44 (m, 2H), 0,96 – 1,06 (m, 1H), 1,42 – 1,48 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 3,02 (t, $J = 6,10$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 8,54$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 8,73$ Hz, 2H), 4,95 (quin, $J = 6,77$ Hz, 1H), 5,99 (br.s., 2H), 6,72 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,18, 1,83$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)

10 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 391,2241; encontrado: 391,2249

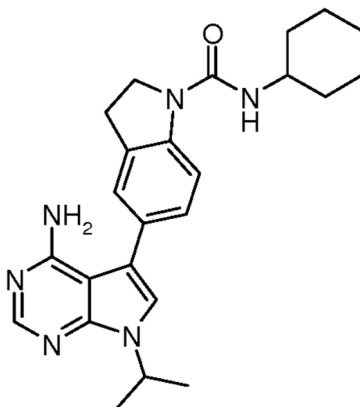


Ciclobutilamida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 19)

15 Y = 40 %

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,45 (d, $J = 6,84$ Hz, 2H), 1,53 – 1,70 (m, 2H), 1,99 – 2,11 (m, 2H), 2,13 – 2,23 (m, 2H), 3,15 (t, $J = 8,61$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 8,79$ Hz, 2H), 4,14 – 4,28 (m, 1H), 4,95 (quin, $J = 6,74$ Hz, 1H), 6,00 (br.s., 2H), 6,74 (d, $J = 7,57$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,24, 1,89$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,22$ Hz, 1H), 7,32 – 7,37 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 8,10 – 8,13 (m, 1H)

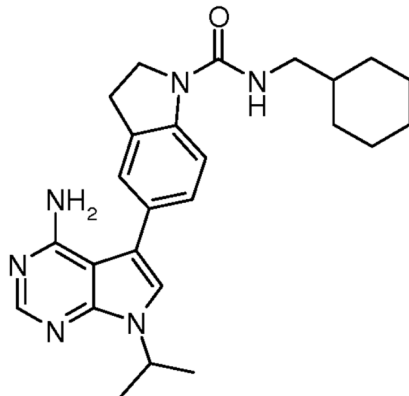
20 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 391,2241; encontrado: 391,2252



Ciclohexilamida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 20)

Y = 65 %

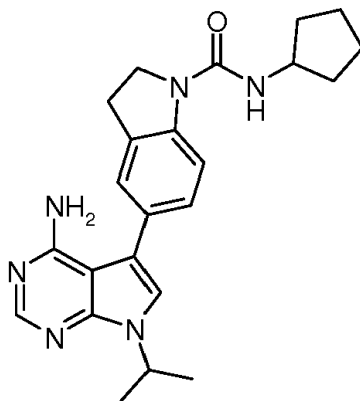
5 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,10 (d, $J = 12,08$ Hz, 1H), 1,21 – 1,34 (m, 4H), 1,39 – 1,49 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 1,60 (d, $J = 11,84$ Hz, 1H), 1,66 – 1,95 (m, 4H), 3,15 (t, $J = 8,67$ Hz, 2H), 3,47 – 3,62 (m, 1H), 3,92 (t, $J = 8,67$ Hz, 2H), 4,95 (quin, $J = 6,68$ Hz, 1H), 5,99 (br.s., 2H), 6,25 (d, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,24, 1,89$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 419,2554; encontrado: 419,2555

10 **Ciclohexilmetilamida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 21)**

Y = 18 %

15 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,79 – 0,95 (m, 2H), 1,09 – 1,26 (m, 3H), 1,45 (d, $J = 6,96$ Hz, 6H), 1,43 – 1,55 (m, 1H), 1,56 – 1,77 (m, 4H), 2,98 (t, $J = 6,29$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 8,48$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 8,73$ Hz, 2H), 4,96 (quin, $J = 6,71$ Hz, 1H), 6,08 (br.s., 2H), 6,61 (t, $J = 5,74$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,36, 1,77$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 433,2711; encontrado: 433,2718

35 **Ciclopentilamida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 22)**

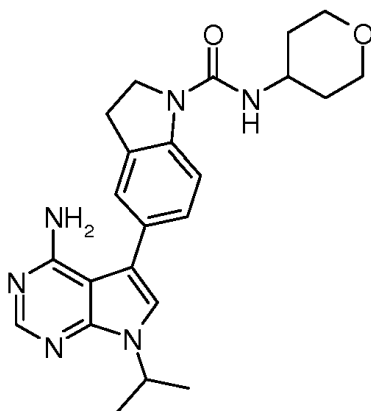
Y = 29 %

40 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,41 – 1,47 (m, 7H), 1,51 (td, $J = 7,35, 4,09$ Hz, 4H), 1,59 – 1,76 (m, 3H), 1,80 – 1,90 (m, 2H), 3,15 (t, $J = 8,61$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 8,73$ Hz, 2H), 3,98 – 4,10 (m, 1H), 4,96 (quin, $J = 6,74$ Hz, 1H), 6,04 (br.s., 2H), 6,33 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,30, 1,83$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 405,2398; encontrado: 405,2397

45

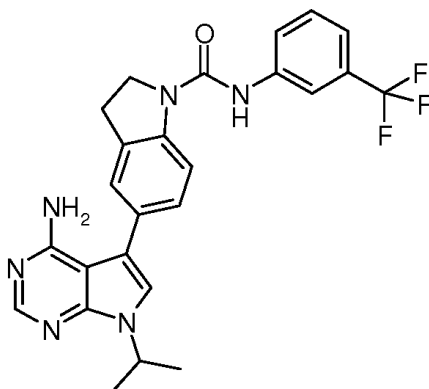
50



20 **(Tetrahidropiran-4-il)amida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 23)**

25 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,45 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 1,51 – 1,64 (m, 2H), 1,75 (dd, $J = 12,51, 2,26$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 8,61$ Hz, 2H), 3,35 – 3,40 (m, 2H), 3,71 – 3,82 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 11,53, 2,75$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 8,73$ Hz, 2H), 4,95 (quin, $J = 6,77$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 7,69$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,30, 1,71$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 421,2347; encontrado: 421,2357



45 **(3-Trifluorometil-fenil)amida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 24)**

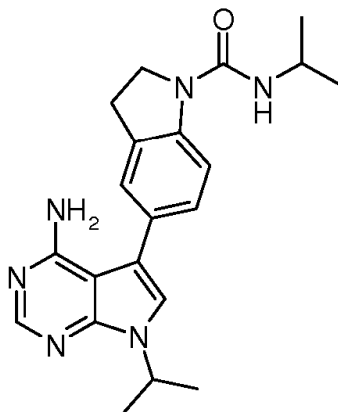
Y = 47 %

50 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,46 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 3,22 – 3,29 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 8,67$ Hz, 2H), 4,97 (quin, $J = 6,74$ Hz, 1H), 6,03 (br.s., 2H), 7,24 (dd, $J = 8,36, 1,77$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,69$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,54 (t, $J = 7,87$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,87 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$

$[(\text{M}+\text{H})^+]$: 481,1958; encontrado:

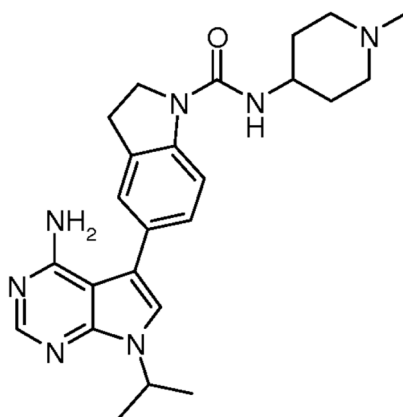
481,1965



Isopropilamida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 25)

Y = 62 %

5 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,12 (d, $J = 6,59$ Hz, 6H), 1,42 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 3,12 (t, $J = 8,61$ Hz, 2), 3,80 – 3,93 (m, 3H), 4,92 (quin, $J = 6,74$ Hz, 1H), 5,96 (br.s., 2H), 6,25 (d, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,24$, 1,77 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 379,2241; encontrado: 379,2257

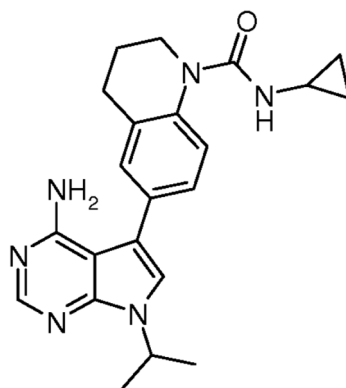
10

(1-Metil-piperidin-4-il)amida de ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp 26)

Y = 25 %

15 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,45 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 1,55 (qd, $J = 12,00$, 3,78 Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 9,76$ Hz, 2H), 1,87 – 1,96 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,75 (d, $J = 11,84$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 8,61$ Hz, 2H), 3,43 – 3,59 (m, 1H), 3,93 (t, $J = 8,73$ Hz, 2H), 4,95 (quin, $J = 6,77$ Hz, 1H), 5,99 (br.s., 2H), 6,31 (d, $J = 7,57$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,24$, 1,77 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)

20 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 434,2663; encontrado: 434,2660



25

Ciclopropilamida de ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (comp 27)

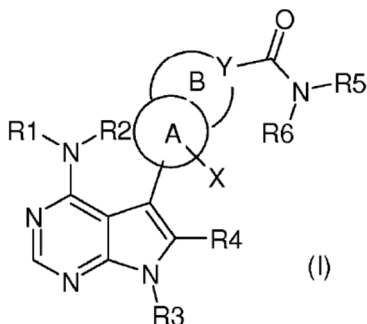
Y = 20 %

30 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,44 – 0,51 (m, 2H), 0,56 – 0,63 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H), 1,84 (quin, $J = 6,29$ Hz, 2H), 2,56 – 2,64 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 6,41$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 6,23$ Hz, 2H), 4,96 (quin, $J = 6,80$ Hz, 1H), 6,08 (br.s., 2H), 6,84 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,42$, 2,20 Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,07$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ [(M+H) $^+$]: 391,2241; encontrado: 391,2241

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

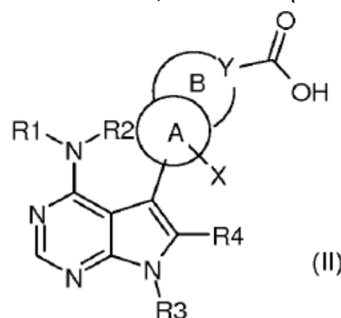


- 5 en la que
 R1 y R2 son hidrógeno;
 R3 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo y un anillo heterociclilo de 3 a 7 miembros;
- 10 R4 es hidrógeno;
 el anillo A y el anillo B están fundidos formando un sistema bicíclico seleccionado entre naftaleno, 2,3-dihidroindol e isoquinolina;
 Y es carbono o nitrógeno;
 X es hidrógeno;
- 15 R5 es hidrógeno, y
 R6 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se selecciona del grupo consistente en:
- Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 1),
- 25 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-2-carboxílico (comp. 2)
- Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 3),
- Amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 4),
- 30 Isopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 5),
- Metilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 6),
- (2,2,2-trifluoro-etil)amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 7),
- 35 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(tetrahydro-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 8),
- Ciclopentilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 9),
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 10),
- 40 Ciclobutilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 11),
- Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 12),
- Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 13),
- 45 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclobutilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 14),
- Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(2,2,2-trifluoro-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 15),
- 50 Ciclopropilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 16),
- Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 17),
- Ciclopropilmetilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 18),
- 55

- Ciclobutilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 19),
 5 Ciclohexilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 20),
 Ciclohexilmetilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 21),
 Ciclopentilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 22),
 10 (Tetrahidro-piran-4-il)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 23),
 (3-Trifluorometil-fenil)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 24),
 Isopropilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 25),
 15 (1-metil-piperidin-4-il)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 26),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-isoquinolin-1-carboxílico (comp. 28),
 20 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclohexil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 29),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(4,4-difluoro-ciclohexil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 30),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(metil-piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 31),
 25 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 32),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 33),
 30 Ciclopropilamida del ácido 6-[7-(1-acetil-piperidin-4-il)-4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 34),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 35),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 36),
 35 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 37),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1-metil-azetidín-3-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 38),
 40 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(1-ciclopropil-azetidín-3-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 39),
 Ciclopropilamida del ácido 6-[7-(1-acetil-azetidín-3-ilmetil)-4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 40), y
 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-[1-(2-hidroxi-etil)-azetidín-3-ilmetil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 41).
 45
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se selecciona del grupo consistente en:
- Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 1),
 50 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-2-carboxílico (comp. 2)
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 3),
 55 Amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 4),
 Isopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 5),
 Metilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 6),
 (2,2,2-trifluoro-etil)amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 7),
 60 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(tetrahidro-piran-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 8),
 Ciclopentilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 9),
 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-amida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 10),
 65

Ciclobutilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 11),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 12),
 5 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclopropilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 13),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-ciclobutilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-naftalen-1-carboxílico (comp. 14),
 10 Ciclopropilamida del ácido 6-[4-amino-7-(2,2,2-trifluoro-etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-naftalen-1-carboxílico (comp. 15),
 Ciclopropilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 16),
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 17),
 15 Ciclopropilmetilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 18),
 Ciclobutilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 19),
 20 Ciclohexilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 20),
 Ciclohexilmetilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 21),
 Ciclopentilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 22),
 25 (Tetrahidro-piran-4-il)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 23),
 (3-Trifluorometil-fenil)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 24),
 30 Isopropilamida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 25),
 (1-metil-piperidin-4-il)amida del ácido 5-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (comp. 26), y
 Ciclopropilamida del ácido 6-(4-amino-7-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-isoquinolin-1-carboxílico (comp. 28).

4. Un proceso, para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el cual comprende las etapas siguientes:



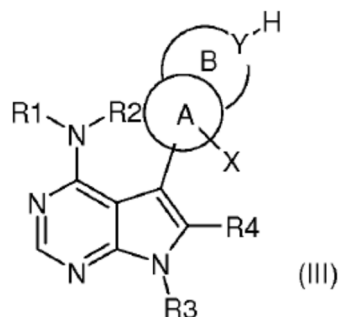
en la que Y es carbono y A, B, R1, R2, R3, R4 y X son como se define en la reivindicación 1, con un intermedio de fórmula (VI)

HNR5R6 (VI)

en el que R5 y R6 son como se define en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que Y es carbono, y A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y X son como se define arriba;

alternativamente

45 Etapa b): reacción de un intermedio de fórmula (III)



en la que Y es nitrógeno, A, B, R1, R2, R3, R4 y X son como se define en la reivindicación 1, con un intermedio de fórmula (VI)

HNR5R6 (VI)

5 en el que R5 y R6 son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que Y es nitrógeno y A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y X son como se define arriba;

o

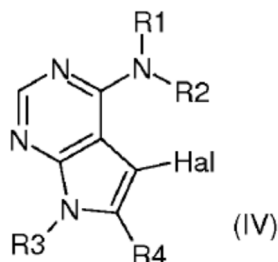
Etapa b'): reacción de un intermedio de fórmula (III), en el que Y es nitrógeno, A, B, R1, R2, R3, R4 y X son como se define arriba, con un intermedio de fórmula (VII)

10 HR6NCO (VII)

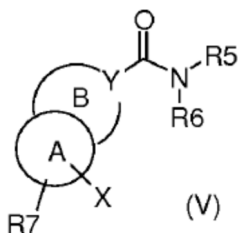
en el que R6 es como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que Y es nitrógeno, R5 es hidrógeno y A, B, R1, R2, R3, R4, R6 y X son como se define arriba;

alternativamente

Etapa c) reacción de acoplamiento cruzado de un intermedio de fórmula (IV)



15 en el que R1, R2, R3, R4 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo, con un intermedio de fórmula (V)



20 en el que R7 es ácido borónico o éster borónico y A, B, R5, R6, X e Y son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que A, B, R1, R2, R3, R4, R5, R6, X e Y son como se define arriba;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (I).

25 5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos.

35 7. Un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de la familia de proteínas RET que comprende el contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

8. Un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anticáncer.
- 5 9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.