

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 775**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 239/34** (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2007 E 07865487 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2091940**

54 Título: **Compuestos basados en 4-fenil-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi) pirimidina y métodos para su uso**

30 Prioridad:

12.12.2006 US 874596 P

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

08.03.2016

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 TECHNOLOGY FOREST PLACE
THE WOODLANDS, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**DEVASAGAYARAJ, AROKIASAMY;
JIN, HAIHONG;
SHI, ZHI-CAI;
TUNOORI, ASHOK;
WANG, YING y
ZHANG, CHENGMIN**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 562 775 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos basados en 4-fenil-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi) pirimidina y métodos para su uso

5 **1. Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos basados en 4-fenil-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi) pirimidina, a composiciones que los comprenden y a su uso en el tratamiento, la prevención y el abordaje de enfermedades y trastornos.

10 **2. Antecedentes**

El neurotransmisor serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] está implicado en múltiples facetas del sistema nervioso central sobre el control del estado de ánimo y en la regulación del sueño, la ansiedad, el alcoholismo, la dependencia de drogas, la ingesta de alimentos y un comportamiento sexual. En los tejidos periféricos, la serotonina está implicada al parecer en la regulación del tono vascular, de la motilidad intestinal, de la homeostasia primaria y en las respuestas inmunitarias mediadas por células. Walther, D. J., et al., Science 299: 76 (2003).

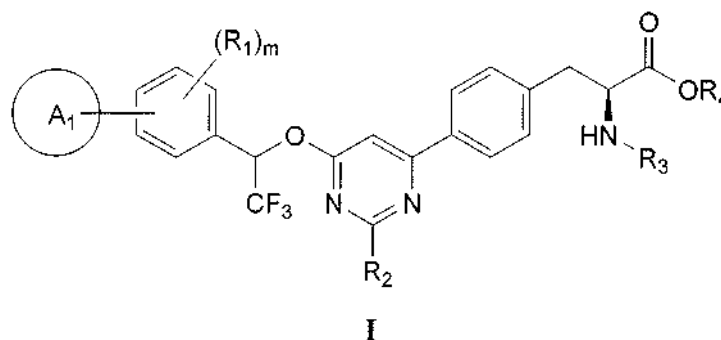
La enzima hidroxilasa de triptófano (TPH) cataliza la etapa limitante de la velocidad de la biosíntesis de la serotonina. Se han notificado dos isoformas de la TPH: la TPH1, que es expresada en la periferia, principalmente en el tracto gastrointestinal (GI); y la TPH2, que es expresada en las neuronas serotoninérgicas. *Id.* La isoforma TPH1 está codificada por el gen *tph1*; la TPH2 está codificada por el gen *tph2*. *Id.*

Se ha informado de ratones genéticamente deficientes en el gen *tph1* ("ratones con genes inactivados"). En un caso, al parecer, los ratones expresaban unas cantidades normales de serotonina las regiones cerebrales serotoninérgicas clásicas, pero carecían ampliamente de serotonina en la periferia. *Id.* En otros, los ratones con los genes inactivados mostraban una actividad cardíaca anormal, que era atribuida a una ausencia de serotonina periférica. Cote, F., et al., PNAS 100 (23): 13525 - 13530 (2003).

Debido a que la serotonina está implicada en tantos procesos bioquímicos, los fármacos que afectan a los receptores de la serotonina adolecen a menudo de efectos adversos. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas formas de tratar las enfermedades y los trastornos que se ven afectados por, están mediados por o asociados a, la serotonina.

35 **3. Sumario de la invención**

Esta invención se refiere, en parte, a los compuestos de fórmula I:



40 y a las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: A₁ es un heterociclo opcionalmente sustituido; cada R₁ es independientemente halógeno, hidrógeno, C(O)R_A, OR_A, NR_BR_C, S(O₂)R_A o alquilo C₁₋₄; R₂ es independientemente halógeno, hidrógeno, C(O)R_A, OR_A, NR_BR_C, S(O₂)R_A o alquilo C₁₋₄; R₃ es hidrógeno, C(O)R_A, C(O)OR_A o alquilo C₁₋₄; R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; cada R_A es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; cada R_B es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; cada R_C es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y m es 1 - 4.

Los compuestos en particular inhiben la actividad de la TPH (por ejemplo, de la TPH1).

50 Esta invención también se dirige a composiciones farmacéuticas y se refiere a métodos para el tratamiento, la prevención y el abordaje de diversas enfermedades y trastornos.

4. Breve descripción de la figura

55 La Figura 1 muestra el efecto dependiente de la dosis de un compuesto de la invención sobre los niveles de 5-HT en el yeyuno de ratón. El compuesto se administró por vía oral en una solución de Captisol® al 15 % a 15, 50,

150 y 300 mpk.

5. Descripción detallada

5 Esta invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la inactivación del gen *tph1* en ratones reduce significativamente los niveles de serotonina GI, y provoca pocos, si los hay, efectos medibles sobre el sistema nervioso central (SNC).

10 Esta invención también se basa en el descubrimiento de compuestos que inhiben la TPH (por ejemplo, la TPH1). Cuando son administrados a mamíferos, los compuestos preferidos de la invención reducen los niveles de serotonina, tienen unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que permiten su uso práctico para el tratamiento, la prevención y el abordaje de enfermedades y trastornos, y tienen un amplio margen de seguridad entre el efecto farmacológico y la toxicidad o unas reacciones secundarias desfavorables.

15 5.1. Definiciones

Salvo que se indique de otro modo, el término "alqueniilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que tiene entre 2 y 20 (por ejemplo, entre 2 y 10 o entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunas fracciones representativas de alqueniilo incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

25 Salvo que se indique de otro modo, el término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que tiene entre 1 y 20 (por ejemplo, entre 1 y 10 o entre 1 y 4) átomos de carbono. Las fracciones de alquilo que tienen entre 1 y 4 carbonos se denominan "alquilo inferior". Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Las fracciones de cicloalquilo pueden ser monocíclicas o multicíclicas y algunos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Algunos ejemplos adicionales de fracciones de alquilo tienen porciones lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo, 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados así como fracciones alqueniilo y alquinilo.

35 Salvo que se indique de otro modo, el término "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo. Algunos ejemplos de grupos alcoxi incluyen -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃ y -O(CH₂)₅CH₃.

Salvo que se indique de otro modo, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" significa una fracción alquilo unida a una fracción arilo.

40 Salvo que se indique de otro modo, el término "alquilheteroarilo" o "alquil-heteroarilo" significa una fracción alquilo unida a una fracción heteroarilo.

Salvo que se indique de otro modo, el término "alquiheterociclo" o "alquil-heterociclo" significa una fracción alquilo unida a una fracción heterociclo.

45 Salvo que se indique de otro modo, el término "alquinilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene entre 2 y 20 (por ejemplo, entre 2 y 20 o entre 2 y 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunas fracciones representativas de alquinilo incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

55 Salvo que se indique de otro modo, el término "arilo" significa un anillo aromático o un sistema anular aromático o parcialmente aromático formado por átomos de carbono y de hidrógeno. Una fracción arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados entre sí. Algunos ejemplos de fracciones arilo incluyen antraceniilo, azuleniilo, bifenilo, fluoreniilo, indano, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y toliilo.

Salvo que se indique de otro modo, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" significa una fracción arilo unida a una fracción alquilo.

60 Salvo que se indique de otro modo, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significan una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, un ureido o un fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfieren con la actividad biológica del compuesto pero que pueden conferir a ese compuesto unas propiedades ventajosas *in vivo* , tales como captación, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Algunos ejemplos de ésteres biohidrolizables

- 5 incluyen ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquil acilamino alquilo y ésteres de colina. Algunos ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácido, alcoxiacil amidas y alquilaminoalquil-carbonil amidas. Algunos ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y poliéter aminas.
- 10 Salvo que se indique de otro modo, las frases "enfermedad o trastorno mediado por la serotonina periférica" y "enfermedad y trastorno mediado por la serotonina periférica" significan una enfermedad y/o un trastorno que tiene uno o más síntomas, cuya gravedad se ve afectada por los niveles periféricos de serotonina.
- 15 Salvo que se indique de otro modo, los términos "halógeno" y "halo" engloban flúor, cloro, bromo y yodo.
- Salvo que se indique de otro modo, el término "heteroalquilo" se refiere a una fracción alquilo (por ejemplo, lineal, ramificada o cíclica) en la que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S).
- 20 Salvo que se indique de otro modo, el término "heteroarilo" significa una fracción arilo en la que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Algunos ejemplos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.
- 25 Salvo que se indique de otro modo, el término "heteroarilalquilo" o "heteroaril-alquilo" significa una fracción heteroarilo unida a una fracción alquilo.
- 30 Salvo que se indique de otro modo, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o un sistema anular aromático, parcialmente aromático o no aromático monocíclico o policíclico formado por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples (es decir, dos o más) anillos condensados o unidos entre sí. Algunos heterociclos incluyen heteroarilos. Algunos ejemplos incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.
- 35 Salvo que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo-alquilo" se refiere a una fracción heterociclo unida a una fracción alquilo.
- Salvo que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático.
- 40 Salvo que se indique de otro modo, el término "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquil-alquilo" se refiere a una fracción heterocicloalquilo unida a una fracción alquilo.
- 45 Salvo que se indique de otro modo, los términos "abordar" y "abordaje" engloban la prevención de la reaparición de la enfermedad o del trastorno especificado, o de uno o más de sus síntomas, en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o el trastorno, y/o a la prolongación del tiempo que permanece en remisión un paciente que ha padecido la enfermedad o el trastorno. Los términos engloban la modulación del umbral, del desarrollo y/o de la duración de la enfermedad o del trastorno, o la modificación de la forma en la que responde un paciente a la enfermedad o el trastorno.
- 50 Salvo que se indique de otro modo, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Algunas sales de adición básica adecuadas farmacéuticamente aceptables incluyen sales metálicas elaboradas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas elaboradas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Algunos ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos tales como los ácidos acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glucólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico y ácido p-toluensulfónico. Algunos ácidos específicos no tóxicos incluyen clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. Algunos ejemplos de sales específicas incluyen por tanto sales de clorhidrato y de mesilato. Otras son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).
- 60 Salvo que se indique de otro modo, el término "potente inhibidor de la TPH1" es un compuesto que tiene una TPH1_{CI50} de menos de aproximadamente 10 μ M.
- 65

Salvo que se indique de otro modo, los términos "prevenir" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a padecer la enfermedad o el trastorno especificado, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o del trastorno, o de uno o más de sus síntomas. Los términos engloban la profilaxis.

5 Salvo que se indique de otro modo, el término "profármaco" engloba ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento. Algunos ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden una fracción biohidrolizable (por ejemplo, una amida biohidrolizable, un carbamato
10 biohidrolizable, un carbonato biohidrolizable, un éster biohidrolizable, un fosfato biohidrolizable o un ureido biohidrolizable análogo). Los profármacos de los compuestos divulgados en el presente documento son fácilmente visualizados y preparados por los expertos habituales en la técnica. Véase, por ejemplo, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985; Bundgaard, H., "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, capítulo 5, págs. 113 - 191; y Bundgaard, H.,
15 Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1 - 38.

Salvo que se indique de otro modo, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o una afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o la afección, o para prevenir su reaparición. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto es una cantidad del
20 agente terapéutico, solo o junto con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede englobar una cantidad que mejora globalmente la profilaxis o que potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Salvo que se indique de otro modo, el término "grupo protector", cuando se usa para referirse a una parte de una molécula sometida a una reacción química, significa una fracción química que no es reactiva en las condiciones de esa reacción química y que puede ser eliminada para proporcionar una fracción que es reactiva en esas condiciones. Los grupos protectores son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (3ª ed., John Wiley & Sons: 1999); Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations (2ª ed., John Wiley & Sons: 1999). Algunos ejemplos incluyen bencilo, difenilmetilo, tritilo, Cbz, Boc, Fmoc, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y ftalimido.
30

Salvo que se indique de otro modo, el término "pseudohalógeno" se refiere a un anión poliatómico que se parece a un ión haluro en su química ácido-base, de sustitución y redox, generalmente tiene una baja basicidad y forma un radical libre en unas condiciones de polimerización radicalaria de transferencia atómica. Algunos ejemplos de pseudohalógenos incluyen iones azida, cianuro, cianato, tiocianato, tiosulfato, sulfonatos y haluros de sulfonilo.
35

Salvo que se indique de otro modo, el término "inhibidor selectivo de la TPH1" es un compuesto que tiene una TPH2_{Cl50} que es al menos aproximadamente 10 veces mayor que su TPH1_{Cl50}.

40 Salvo que se indique de otro modo, el término "composición enriquecida estereoméricamente de" un compuesto se refiere a un mezcla del compuesto indicado y de su(s) estereoisómero(s) que contiene más del compuesto indicado que de su(s) estereoisómero(s). Por ejemplo, una composición enriquecida estereoméricamente de (S)-butan-2-ol engloba las mezclas de (S)-butan-2-ol y (R)-butan-2-ol en unas proporciones de, por ejemplo, aproximadamente 60/40, 70/30, 80/20, 90/10, 95/5 y 98/2.
45

Salvo que se indique de otro modo, el término "mezcla estereoisómera" engloba mezclas racémicas así como mezclas enriquecidas estereoméricamente (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

50 Salvo que se indique de otro modo, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente exenta de los otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un estereocentro estará sustancialmente exenta del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos estereocentros estará sustancialmente exenta de los otros diastereómeros del
55 compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene múltiples estereocentros, pero que está dibujada o designada de una forma tal que están definidas las estereoquímicas de menos de todos sus estereocentros, está sustancialmente exenta de los isómeros del compuesto que tienen unas estereoquímicas diferentes en los estereocentros para los que se ha definido la estereoquímica. Por ejemplo, "((1R)-1,2-dicloropropil) benceno estereoméricamente puro" se refiere a ((1R)-1,2-dicloropropil) benceno que está sustancialmente exento de
60 ((1S)-1,2-dicloropropil) benceno.

Un típico compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 % en peso de los otros
65

estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 99 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

5 Salvo que se indique de otro modo, el término "sustituido", cuando se usa para describir una estructura o una fracción química, se refiere a un derivado de esa estructura o fracción en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno están sustituidos por un átomo, una fracción química o un grupo funcional tal como, pero no se limitan a, alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxicarbonilo, alquenoilo, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, t-butilo),
10 alquinilo, alquilcarboniloxi (-alquilo OC(O)), amida (-C(O)NH-alquilo- o -alquil-NHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamina, arilamina, arilalquilamina), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquil- o -OC(O)NH-alquilo), carbamoilo (por ejemplo, CONH₂, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo, metoxi, etoxi), guanidino, halo,
15 haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, para proporcionar un grupo oxo), fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo, SO₂NH₂), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo, sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo-).

20 Salvo que se indique de otro modo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el abordaje de una enfermedad o de una afección, o para retrasar o minimizar uno o más de los síntomas asociados con la enfermedad o la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad del agente terapéutico, solo o junto con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o el abordaje de la enfermedad o de una
25 afección. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede englobar una cantidad que mejore la terapia global, que reduzca o que evite los síntomas o las causas de una enfermedad o de una afección, o que potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

30 Salvo que se indique de otro modo, el término "TPH1_C₅₀" es la C₅₀ de un compuesto para la TPH1 según se determina mediante el uso del ensayo de inhibición *in vitro* descrito en los siguientes Ejemplos.

Salvo que se indique de otro modo, el término "TPH2_C₅₀" es la C₅₀ de un compuesto para la TPH2 según se determina mediante el uso del ensayo de inhibición *in vitro* descrito en los siguientes Ejemplos.

35 Salvo que se indique de otro modo, los términos "tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un paciente está padeciendo la enfermedad o el trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o del trastorno, o uno o más de sus síntomas, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad o del trastorno.

40 Salvo que se indique de otro modo, el término "incluye" tiene el mismo significado que "que incluye" y el término "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero sin limitación". De forma análoga, el término "tal como" tiene el mismo significado que el término "tal como, pero sin limitación".

45 Salvo que se indique de otro modo, debe interpretarse que uno o más adjetivos que preceden inmediatamente a una serie de nombres se aplican a cada uno de los nombres. Por ejemplo, la frase "alqui, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado que "alqui opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

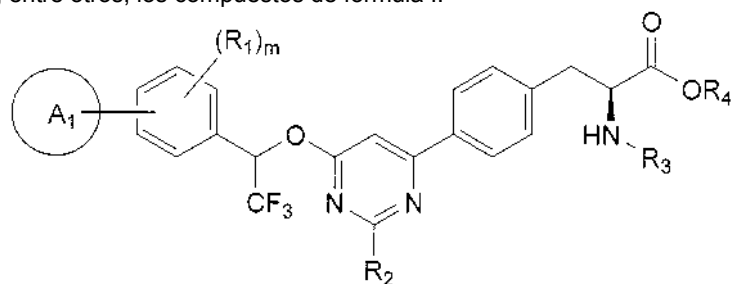
50 Debería apreciarse que una fracción química que forma parte de un compuesto mayor puede ser descrita en el presente documento mediante el uso del nombre acordado habitualmente para ella cuando exista en forma de una molécula individual o cuando el nombre acordado habitualmente es un radical. Por ejemplo, se acuerda que los términos "piridina" y "piridilo" tienen el mismo significado cuando se usan para describir una fracción unida a otras fracciones químicas. Por lo tanto, se acuerda que las dos frases "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" tienen el mismo significado y engloban los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

55 También debería apreciarse que si no está indicada la estereoquímica de una estructura o de una porción de una estructura, por ejemplo, en negrita o con líneas punteadas, debe interpretarse que la estructura o la porción de la estructura engloba todos los estereoisómeros de la misma. De forma análoga, los nombres de los compuestos que tienen uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de esos centros engloban los estereoisómeros puros y las mezclas de los mismos. Además, se asume que cualquier átomo mostrado en un dibujo
60 con valencias no satisfechas está unido a los suficientes átomos de hidrógeno como para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos representados con una línea continua paralela a una línea discontinua engloban tanto enlaces sencillos como dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias lo permiten.

65

5.2. Compuestos

Esta invención engloba, entre otros, los compuestos de fórmula I:



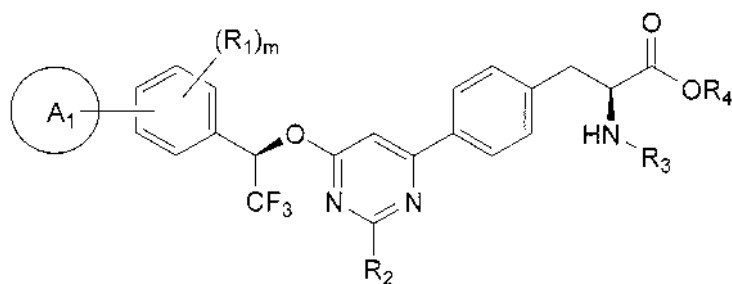
I

5

y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: A₁ es un heterociclo opcionalmente sustituido; cada R₁ es independientemente halógeno, hidrógeno, C(O)R_A, OR_A, NR_BR_C, S(O₂)R_A o alquilo C₁₋₄; R₂ es independientemente halógeno, hidrógeno, C(O)R_A, OR_A, NR_BR_C, S(O₂)R_A o alquilo C₁₋₄; R₃ es hidrógeno, C(O)R_A, C(O)OR_A o alquilo C₁₋₄; R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; cada R_A es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; cada R_B es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; cada R_C es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y m es 1 - 4.

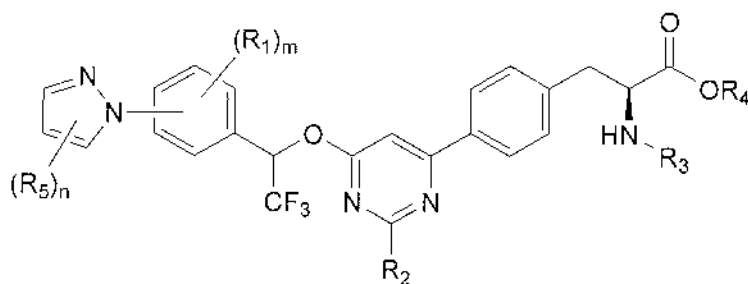
10

En una forma de realización, el compuesto es de la fórmula:

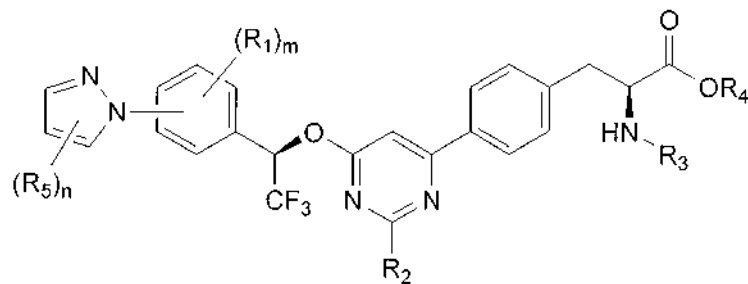


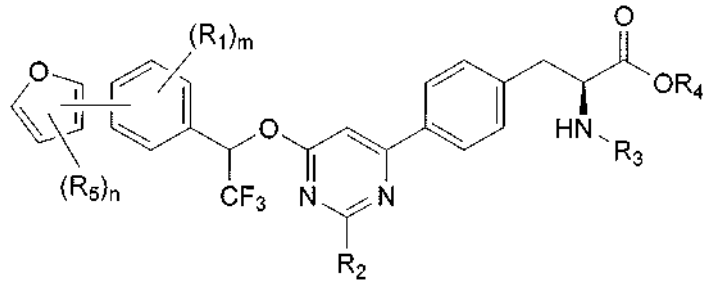
15

En otra, es de la fórmula:

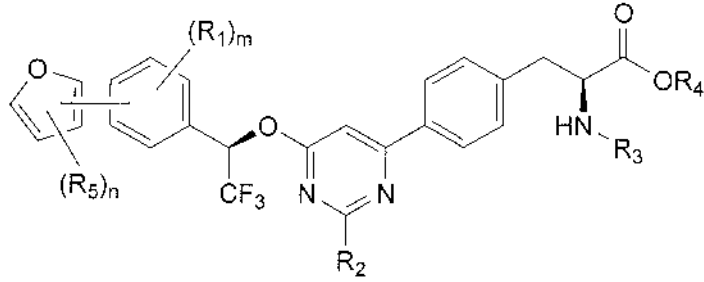


20



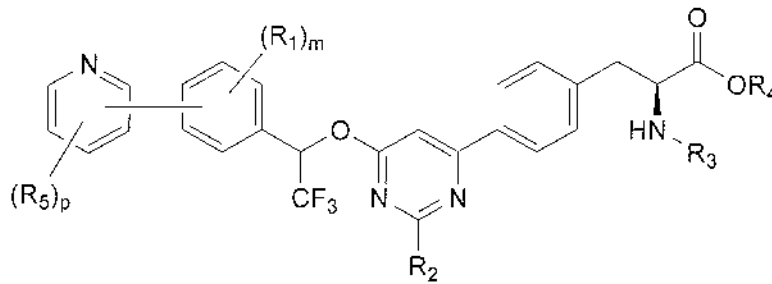


o

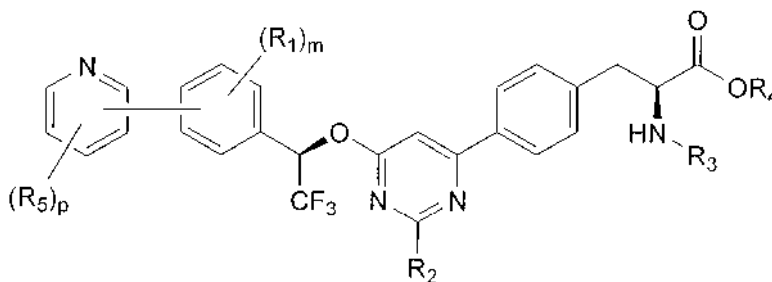


5 en las que: cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y n es 1 - 3.

En otra, es de la fórmula:

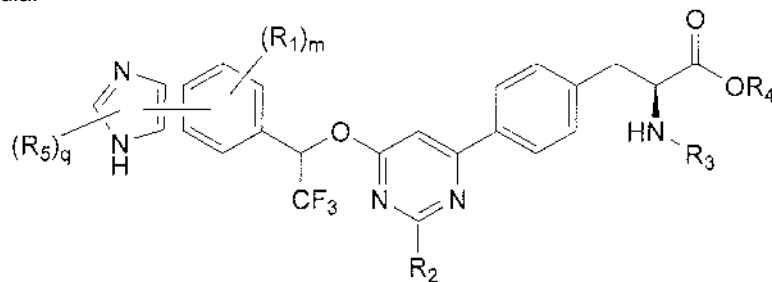


o

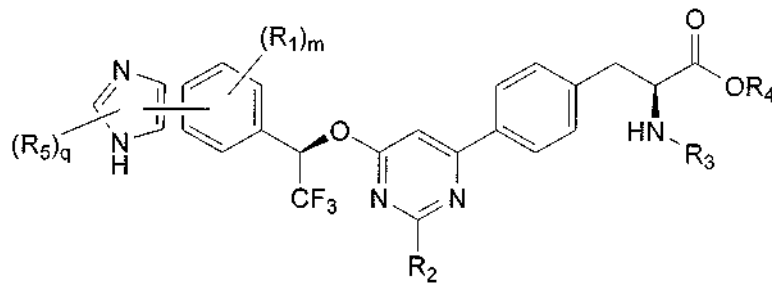


10 en las que: cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y p es 1 - 4.

En otra, es de la fórmula:



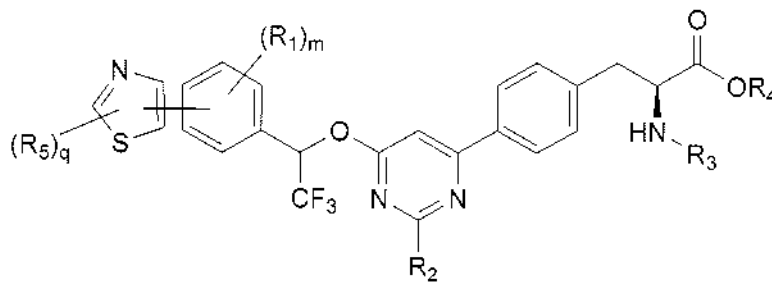
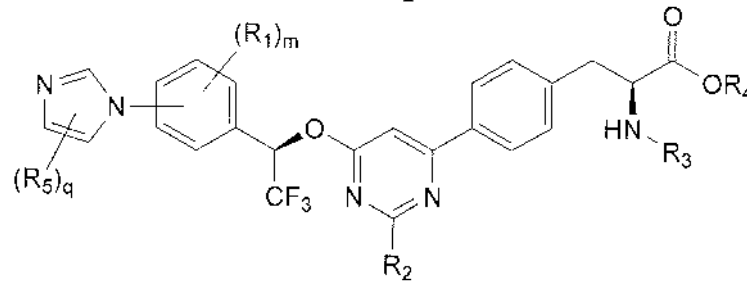
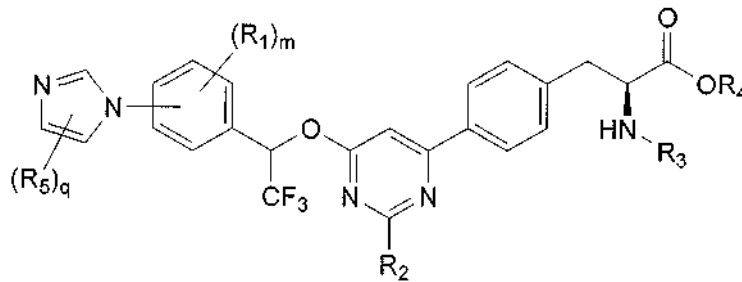
15



en las que: cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y q es 1 - 2.

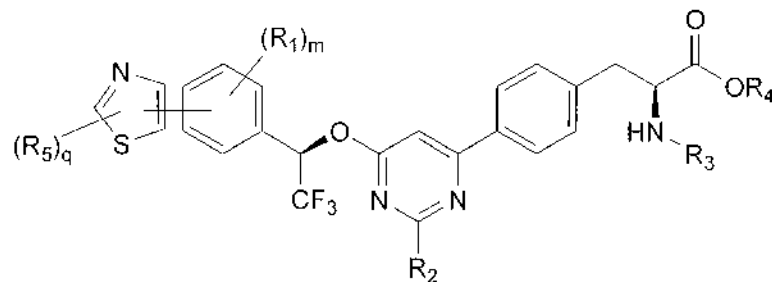
5

En otra, es de la fórmula:



10

o



15

en las que: cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y q es 1 - 2.

Con respecto a las diversas fórmulas divulgadas en el presente documento, en particular los compuestos de la invención, A_1 es aromático. En otras, A_1 no es aromático. En algunas, A_1 está opcionalmente sustituido con uno o

20

más de halógeno o alquilo inferior.

En algunas, R_1 es hidrógeno o halógeno.

5 En algunas, m es 1.

En algunas, R_2 es hidrógeno o amino.

10 En algunas, R_3 es hidrógeno o alquilo inferior. En otras, R_3 es $C(O)OR_A$ y R_A es alquilo C_{1-4} .

En algunas, R_4 es hidrógeno o alquilo inferior.

En algunas, R_5 es hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo, metilo).

15 En algunas, n es 1.

En algunas, p es 1.

En algunas, q es 1.

20 Esta invención engloba compuestos estereoméricamente puros y composiciones estereoméricamente enriquecidas de los mismos. Los estereoisómeros pueden ser sintetizados asimétricamente o resueltos mediante el uso de técnicas convencionales tales como columnas quirales, agentes de resolución quirales o una resolución enzimática. Véase, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

30 Algunos compuestos de la invención en particular son potentes inhibidores de la TPH1. Algunos compuestos específicos tienen una $TPH1_{Cl_{50}}$ de menos de aproximadamente 10, 5, 2,5, 1, 0,75, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 o 0,05 μM .

35 Algunos compuestos en particular son inhibidores selectivos de la TPH1. Algunos compuestos específicos tienen una $TPH1_{Cl_{50}}$ que es aproximadamente 10, 25, 50, 100, 250, 500 o 1.000 veces menor que su $TPH2_{Cl_{50}}$.

Algunos compuestos en particular no inhiben significativamente la hidroxilasa de tirosina humana (TH). Por ejemplo, algunos compuestos específicos tienen una Cl_{50} para la TH de más de aproximadamente 100, 250, 500 o 1.000 μM .

40 Algunos compuestos en particular no inhiben significativamente la hidroxilasa de fenilalanina humana (PAH). Por ejemplo, algunos compuestos específicos tienen una Cl_{50} para la PAH de más de aproximadamente 100, 250, 500 o 1.000 μM .

45 Algunos compuestos en particular de la invención no se unen significativamente (por ejemplo, inhiben con una Cl_{50} de más de aproximadamente 10, 25, 50, 100, 250, 500, 750 o 1.000 μM) a uno o más de los siguientes: enzima convertora de la angiotensina, receptor de la eritropoyetina (EPO), factor IX, factor XI, integrina (por ejemplo, $\alpha 4$), receptor de fibrinógeno de isoxazolina o isoxazol, metaloproteasa, endopeptidasa neutra (NEP), fosfatasa (por ejemplo, fosfatasa de tirosina), fosfodiesterasa (por ejemplo, PDE-4), polimerasa, PPAR γ , TNF- α , molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) o el receptor de la vitronectina. La capacidad de un compuesto para unirse a (por ejemplo, para inhibir) cualquiera de estos objetivos puede ser fácilmente determinada mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, según se describe en las referencias mencionadas anteriormente. Algunos compuestos específicos de la invención no inhiben la adhesión celular.

55 Cuando son administrados a mamíferos (por ejemplo, a ratones, ratas, perros, monos o seres humanos), ciertos compuestos de la invención no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica (por ejemplo, menos de aproximadamente un 5, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,5, o 0,01 por ciento del compuesto que está en la sangre pasa al cerebro). La capacidad o la incapacidad de un compuesto para atravesar la barrera hematoencefálica puede ser determinada mediante métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Riant, P. et al., *Journal of Neurochemistry* 51: 421 - 425 (1988); Kastin, A. J., Akerstrom, V., *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* 294: 633 - 636 (2000); W. A. Banks, W. A., et al., *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* 302: 1062 - 1069 (2002).

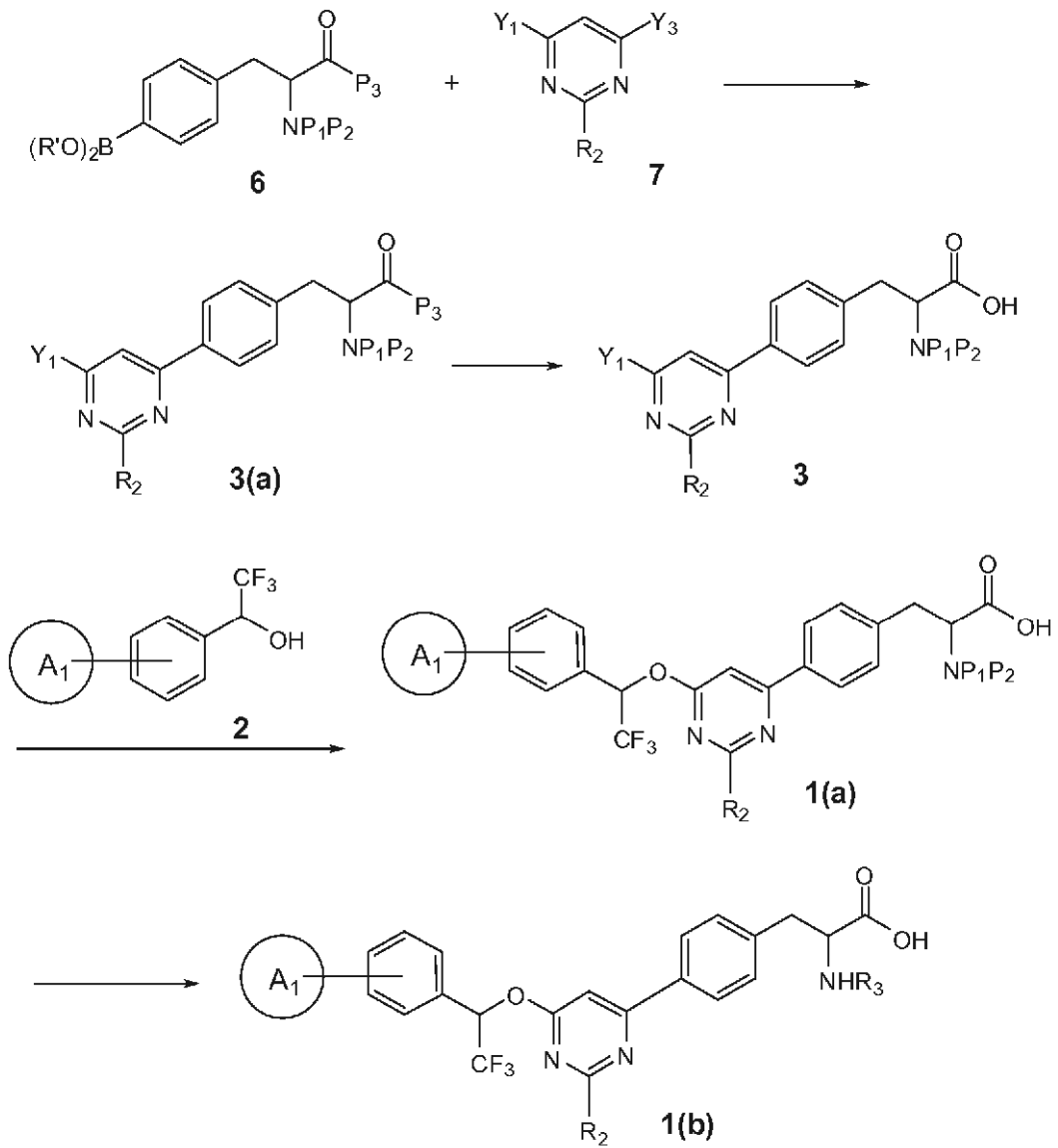
60

5.3. Síntesis de los compuestos

Los compuestos de la invención pueden ser preparados mediante métodos conocidos en la técnica y mediante los métodos descritos en el presente documento.

65

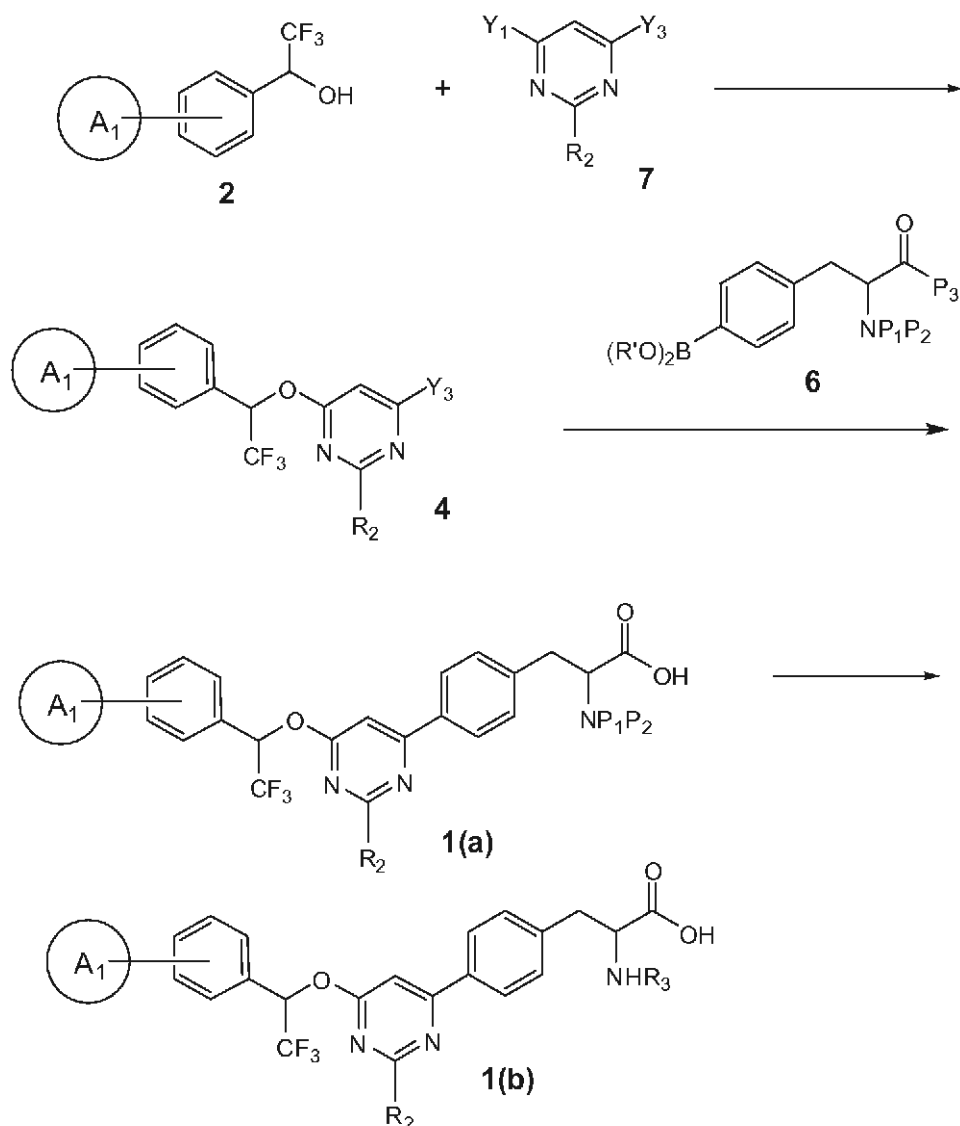
Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados según se muestra en el Esquema 1:



Esquema 1

en el que P_1 es R_1 o un grupo protector; P_2 es un grupo protector; P_3 es OR_2 o un grupo protector; Y_1 e Y_3 son un halógeno (por ejemplo, Br, Cl) o un pseudohaluro apropiado (por ejemplo, triflato); y cada uno de los grupos A_1 , R_1 , R_2 y R_3 se ha definido en cualquier parte del presente documento.

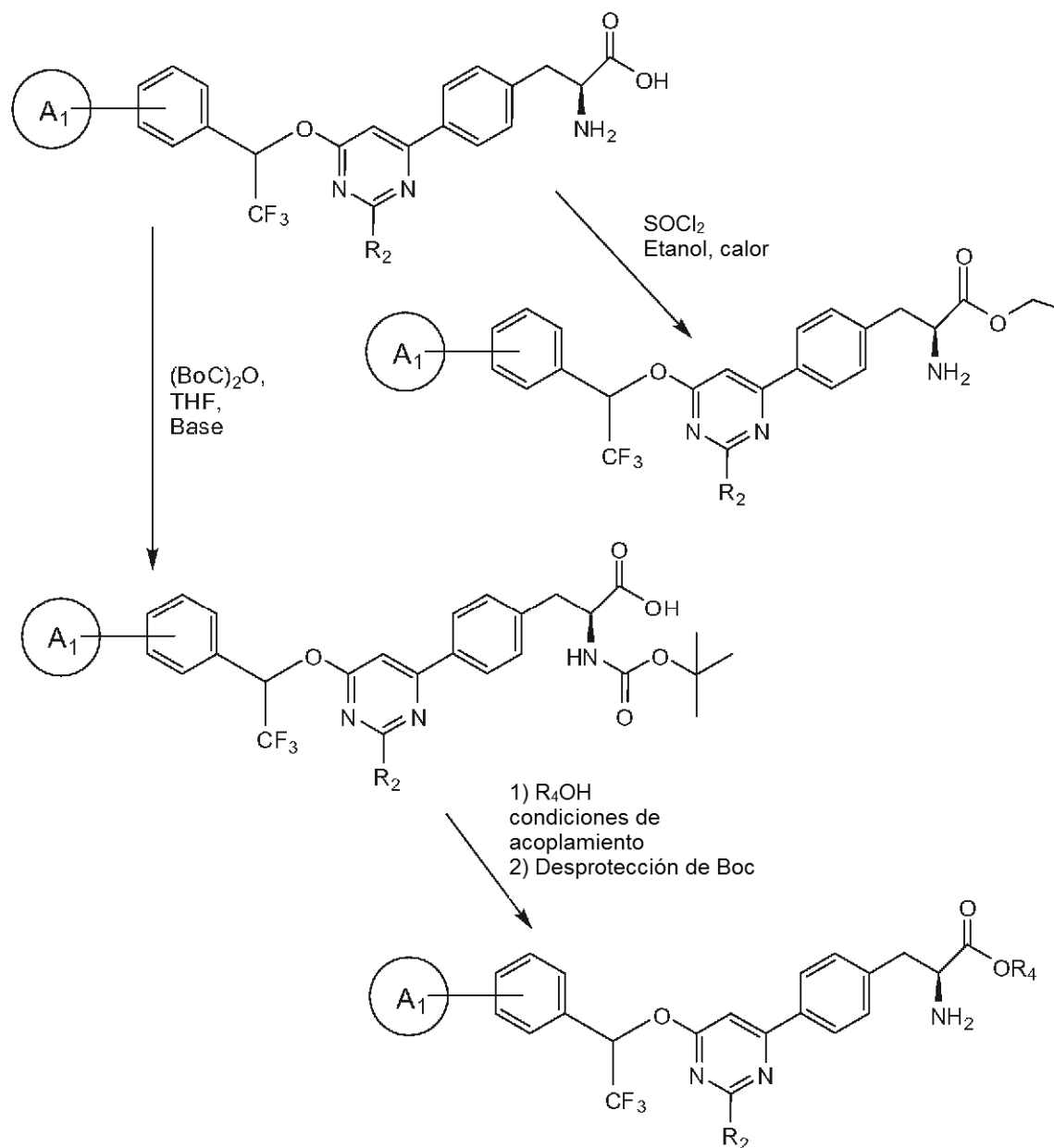
5 Los compuestos de la invención también pueden ser preparados mediante la metodología representada a continuación en el Esquema 2:



Esquema 2

5 Las reacciones individuales mostradas en los esquemas anteriores pueden llevarse a cabo mediante el uso de las condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, los catalizadores de paladio y las condiciones adecuadas para el acoplamiento de Suzuki del boro y las fracciones que contienen halógeno son bien conocidos, y a continuación se proporcionan algunos ejemplos. Además, los tipos y los usos apropiados de los grupos protectores son bien conocidos, así como los métodos para su eliminación y sustitución por fracciones tal como, pero no se limitan a, hidrógeno (por ejemplo, hidrólisis en condiciones ácidas o básicas).

10 Los derivados de éster de los compuestos de la invención pueden ser fácilmente preparados mediante el uso de métodos tales como los mostrados a continuación en el Esquema 3:



Esquema 3

Mediante el uso de los métodos conocidos en la técnica, pueden modificarse fácilmente las metodologías sintéticas mostradas anteriormente para obtener una amplia variedad de compuestos. Por ejemplo, puede usarse una cromatografía quiral y otras técnicas conocidas en la técnica para la separación de los estereoisómeros del producto final. Véase, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Además, según se muestra en algunos de los esquemas anteriores, las síntesis pueden utilizar materiales de partida quirales para producir productos estereoméricamente enriquecidos o puros.

5.4. Método de uso

Esta invención engloba un método para la inhibición de la TPH, que comprende poner en contacto la TPH con un compuesto de la invención (es decir, un compuesto divulgado en el presente documento). En un método en particular, la TPH es la TPH1. En otro, la TPH es la TPH2. En un método en particular, la inhibición es *in vitro*. En otro, la inhibición es *in vivo*.

Una forma de realización engloba un método para la inhibición de la TPH1 en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano), que comprende la administración al mamífero de un compuesto de la invención. En un método en particular, la TPH2 no es inhibida significativamente. En un método, el compuesto no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. En otro, el compuesto es un inhibidor selectivo de la TPH1.

5 Esta invención engloba métodos para el tratamiento, la prevención y el abordaje de diversas enfermedades y trastornos mediados por la serotonina periférica, que comprenden la inhibición de la actividad de la TPH1 en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, prevención o abordaje. En una forma de realización en particular, la inhibición se lleva a cabo mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente o
10 profilácticamente eficaz de un potente inhibidor de la TPH1. Algunos ejemplos de potentes inhibidores de la TPH1 se divulgan en el presente documento.

Algunas enfermedades y trastornos en particular incluyen el síndrome carcinoide y enfermedades y trastornos gastrointestinales. Algunos ejemplos de enfermedades y trastornos específicos incluyen dolor abdominal (por
15 ejemplo, asociado con un carcinoma medular de tiroides), ansiedad, síndrome carcinoide, enfermedad celiaca, estreñimiento (por ejemplo, estreñimiento de origen iatrógeno y estreñimiento idiopático), enfermedad de Crohn, depresión, diabetes, diarrea (por ejemplo, diarrea de ácido biliar, diarrea secretora inducida por una enterotoxina, diarrea de origen iatrógeno, diarrea idiopática (por ejemplo, diarrea secretora idiopática) y diarrea del viajero), vómitos, dolor abdominal funcional, trastornos anorrectales funcionales, distensión funcional, dispepsia funcional,
20 trastornos funcionales de la vesícula biliar, síndrome de intestino irritable (IBS; incluyendo IBD-d, IBS-c e IBS-a), intolerancia a la lactosa, MEN de los tipos I y II, náuseas, síndrome de Ogilvie, síndrome de cólera pancreático, insuficiencia pancreática, feocromocitoma, esclerodermia, trastorno por somatización, trastornos del esfínter de Oddi, colitis ulcerosa y síndrome de Zollinger-Ellison.

25 Algunas enfermedades y trastornos adicionales incluyen enfermedades y trastornos cardiovasculares y pulmonares tales como hipertensión aguda y crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia pulmonar (por ejemplo, broncoconstricción e hipertensión pulmonar después de una embolia pulmonar), hipertensión pulmonar (por ejemplo, hipertensión pulmonar asociada con una hipertensión portal) y neumonitis por radiación (incluyendo la que provoca o contribuye a una hipertensión pulmonar). Otras incluyen migraña abdominal, síndrome de distrés
30 respiratorio del adulto (ARDS), crisis carcinoide, síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasia), síndrome serotoninérgico y hemorragia subaracnoidea.

En algunos métodos en particular de la invención, el tratamiento, el abordaje y/o la prevención de una enfermedad o de un trastorno se consiguen evitando los efectos adversos asociados con una alteración en los niveles de
35 serotonina del sistema nervioso central (SNC). Algunos ejemplos de dichos efectos adversos incluyen agitación, trastornos por ansiedad, depresión y trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio y alteraciones del sueño). En algunos métodos en particular de la invención, el tratamiento, el abordaje y/o la prevención de una enfermedad o de un trastorno se consiguen evitando los efectos adversos asociados con una alteración en los niveles de serotonina del sistema nervioso central (SNC). Algunos ejemplos de dichos efectos adversos incluyen agitación, trastornos por
40 ansiedad, depresión y trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio y alteraciones del sueño).

5.5. Composiciones farmacéuticas

Esta invención engloba composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención.
45 Algunas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para su administración por vía oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica a un paciente. Algunos ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitación: comprimidos; capsuletas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blanda elásticas; obleas; pastillas; tabletas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas
50 (apósitos); pastas; polvos; apósitos; cremas; tiritas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para su administración por vía oral o mucosal a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para su administración por vía parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos
55 cristalinos o amorfos) que pueden ser reconstituídos para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para su administración por vía parenteral a un paciente.

La formulación debería adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral de un compuesto susceptible de ser degradado en el estómago puede conseguirse mediante el uso de un recubrimiento entérico. De
60 forma análoga, una formulación puede contener ingredientes que faciliten la administración del (los) principio(s) activo(s) en el sitio de acción. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados en formulaciones liposómicas con objeto de protegerlos de las enzimas degradativas, para facilitar su transporte en el sistema circulatorio y para efectuar su administración a través de las membranas celulares.

65 De forma análoga, los compuestos poco solubles pueden ser incorporados en formas de dosificación líquidas (y en formas de dosificación adecuadas para su reconstitución) con la ayuda de agentes solubilizantes, emulsionantes y

tensioactivos tales como, pero no se limitan a, ciclodextrinas (por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, Captisol® y Encapsin™ (véase, por ejemplo, Davis y Brewster, Nat. Rev. Drug Disc. 3: 1023 - 1034 (2004)) Labrasol® Labrafil® Labrafac®, cremafor y disolventes no acuosos, tales como, pero no se limitan a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), aceites biocompatibles (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos (por ejemplo, DMSO:aceite de maíz).

Los compuestos poco solubles también pueden ser incorporados en suspensiones mediante el uso de otras técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, las nanopartículas de un compuesto pueden ser suspendidas en un líquido para proporcionar una nanosuspension (véase, por ejemplo, Rabinow, Nature Rev. Drug Disc. 3: 785 - 796 (2004)). Las formas de nanopartícula de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser preparadas mediante los métodos descritos en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos nº 2004-0164194, 2004-0195413, 2004-0251332, 2005-0042177 A1, 2005-0031691 A1 y en las Patentes de Estados Unidos nº 5.145.684, 5.510.118, 5.518.187, 5.534.270, 5.543.133, 5.662.883, 5.665.331, 5.718.388, 5.718.919, 5.834.025, 5.862.999, 6.431.478, 6.742.734, 6.745.962, la totalidad de las cuales se incorpora en el presente documento como referencia. En una forma de realización, la forma de nanopartícula comprende partículas que tienen un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm, de menos de aproximadamente 1.000 nm o de menos de aproximadamente 500 nm.

La composición, la forma y del tipo de una forma de dosificación variarán típicamente dependiendo del uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada para el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener grandes cantidades de uno o más de los principios activos de los que comprende cuando se usa una forma de dosificación para el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma análoga, una forma de dosificación parenteral puede contener unas cantidades menores de uno o más de los principios activos de las que comprende cuando se usa una forma de dosificación oral para el tratamiento de la misma enfermedad. La forma de tener en cuenta dichas diferencias será evidente para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

5.5.1. Formas de dosificación orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para su administración por vía oral pueden presentarse en formas de dosificación individuales, tales como, pero no se limitan a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), capsuletas, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen unas cantidades predeterminadas de los principios activos y pueden ser preparadas mediante métodos de Farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, de forma general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación orales típicas se preparan mediante la combinación del (los) principio(s) activo(s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de combinación farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para su administración.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos mediante técnicas habituales acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación pueden ser preparadas mediante los métodos convencionales de Farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniformemente e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y moldeando después el producto en la presentación deseada si fuera necesario. Pueden incorporarse disgregantes en las formas de dosificación sólidas para facilitar una rápida disolución. También pueden incorporarse lubricantes para facilitar la elaboración de las formas de dosificación (por ejemplo, de comprimidos).

5.5.2. Formas de dosificación parenterales

Las formas de dosificación parenterales pueden ser administradas a los pacientes mediante diversas vías que incluyen subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración evita típicamente las defensas naturales del paciente frente a los contaminantes, las formas de dosificación parenterales son específicamente estériles o susceptibles de ser esterilizadas antes de su administración a un paciente. Algunos ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen soluciones listas para su inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones y emulsiones listas para inyección.

Algunos vehículos adecuados que pueden ser usados para proporcionar las formas de dosificación parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como cloruro de sodio para inyección, Ringer para inyección, dextrosa para inyección,

dextrosa de cloruro de sodio para inyección y Ringer-lactato para inyección; vehículos miscibles con el agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5

6. EJEMPLOS

6.1. Producción de ratones con el gen *tph1* desestabilizado

10 Se eliminó el exón 3 del gen TPH1 murino mediante un direccionamiento génico esencialmente según se describe en Wattler et al., *Biotechniques* 26 (6): 1150 - 6 (1999). Los animales con el gen inactivado resultantes mostraban una actividad normal de la TPH en el cerebro pero una expresión radicalmente reducida de la TPH en el intestino.

6.2. Efectos fisiológicos de la desestabilización del gen *tph1*

15

Se estudiaron ratones homocigóticos (- / -) para la desestabilización del *tph1* junto con ratones heterocigóticos (+ / -) para la desestabilización del gen, junto con compañeros de camada genéticamente intactos (+ / +). Durante este análisis, los ratones se sometieron a una evaluación médica mediante el uso de un conjunto integrado de procedimientos diagnósticos médicos diseñados para la evaluación de la función de los principales sistemas orgánicos de un sujeto mamífero. Mediante el estudio de los ratones homocigóticos (- / -) con el gen inactivado en las cifras descritas y junto con los compañeros de camada heterocigóticos (+ / -) y genéticamente intactos (+ / +), se obtuvieron unos datos más fiables y sistemáticos.

20

25

La desestabilización del gen *tph1* afectó principalmente a la isoforma de la TPH del tracto GI (TPH1) y tuvo poco o ningún efecto sobre la isoforma cerebral de la TPH (TPH2). La desestabilización del gen no provocó ningún efecto secundario medible sobre el sistema nervioso central. Esto se confirmó mediante una inmunoquímica de la serotonina, que mostró que la serotonina se había reducido en gran medida o estaba ausente en el estómago, el duodeno, el yeyuno, el íleo el ciego y el colon, mientras que los niveles de serotonina permanecían invariables en las neuronas del rafe.

30

Algunos de los ratones homocigóticos (- / -) para la desestabilización del gen *tph1* mostraban una disminución en la trombosis sin un aumento significativo en las hemorragias ni otras señales adversas.

6.3. Caracterización mediante HPLC

35

En algunos de los siguientes ejemplos sintéticos se proporcionan los tiempos de retención de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las diversas condiciones usadas para la obtención de esos tiempos de retención se describen a continuación:

40

Método A: YMC-PACK ODS-A de 3,0 x 50 mm; disolvente A = H₂O, TFA al 0,1 %; disolvente B = MeOH, TFA al 0,1 %; B % del 10 al 90 % durante 4 min.; caudal = 2 ml/min; observación de la longitud de onda = 220 y 254 nm.
Método B: YMC-PACK ODS-A de 3,0 x 50 mm; disolvente A = 90 % de agua, 10 % de MeOH con TFA al 0,1 %; disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de agua con TFA al 0,1 %; B % del 0 al 100 % durante 4 min.; caudal = 2 ml/min.; observación de la longitud de onda = 220 y 254 nm.

45

Método C: ShimPack VP ODS de 4,6 x 50 mm; disolvente A = 90 % de H₂O, 10 % de MeOH, 1 % de TFA; disolvente B = 10 % de H₂O, 90 % de MeOH, 1 % de TFA; B % del 0 al 100 % durante 2 min.; caudal = 3,5 ml/min; observación de la longitud de onda = 220 y 254 nm.

50

Método D: Shim VP ODS 4,6 x 50 mm; disolvente A = H₂O con TFA al 0,1 %; disolvente B = MeOH con TFA al 0,1 %; B % del 0 al 100 % durante 4 min; caudal = 3 ml/min.; observación de la longitud de onda = 254 nm.

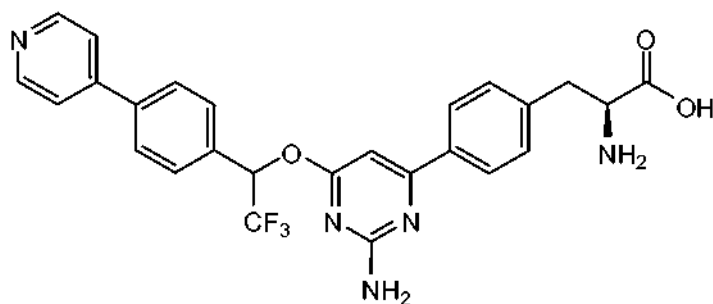
50

Método E: YMC Pack ODS-A de 4,6 x 33 mm; disolvente A = H₂O, TFA al 0,1 %; disolvente B = MeOH con TFA al 0,1 %; B % del 10 al 90 % durante 3 min; caudal 2 ml/min; observación de la longitud de onda 220 y 254 nm.

55

Método F: YMC-Pack ODS-A de 3,0 x 50 mm; disolvente A = 90 % H₂O, 10 % de MeOH, 1 % de TFA; disolvente B = 10 % de H₂O, 90 % de MeOH, 1 % de TFA; B % del 10 al 90 % durante 4 min; caudal = 2 ml/min, observación de la longitud de onda = 220 y 254 nm.

6.4. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil)-propiónico

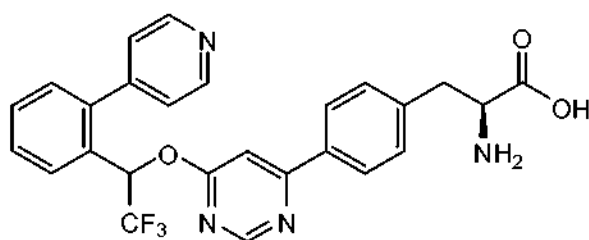


Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,027 ml; solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución de 4-piridin- 4-il-
 5 benzaldehído (500 mg, 2,73 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (485 μ l, 3,28 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C.
 La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 4
 horas. La mezcla de reacción se trató después con 5 ml de HCl 1 N y se agitó a la temperatura ambiente durante
 una noche. El disolvente se evaporó a sequedad, se añadieron 9 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio
 1 M, la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml) y la capa de cloroformo combinada se lavó con agua, se
 10 secó sobre MgSO₄. El disolvente orgánico se eliminó al vacío para dar 360 mg de 2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-il-fenil)
 etanol, rendimiento: 51 %.

La mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-il-fenil) etanol (100 mg, 0,40 mmol), 2-amino-4,6-dicloropirimidina (60 mg,
 0,38 mmol) y carbonato de cesio (468 mg, 1,44 mmol) se disolvió en 2 ml de 1,4-dioxano en un tubo precintado de
 50 ml. La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente; se
 15 añadieron 10 ml de acetato de etilo y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar 120 mg de
 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina, rendimiento: 80 %.

En un vial para microondas se mezclaron conjuntamente 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-il-fenil)-etoxi]-
 20 pirimidin-2-ilamina (30 mg, 0,080 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (21 mg, 0,098 mmol) y 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml
 de agua. Después se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la mezcla, seguido de 5 moles por ciento
 de dicloro-bis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C
 durante 5 minutos con una irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción
 se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una CL Prep
 para dar 6,7 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-pirimidin-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il-
 25 fenil}-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,82 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,97 (d, J =
 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8 Hz 2H), 6,89 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,29 (t, J =
 1,6 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,19 (m, 1H).

30 **6.5. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-piridin-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)- propiónico**

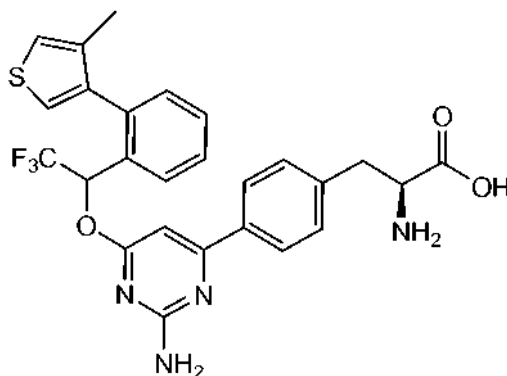


35 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,027 ml; solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución de 2-piridin- 4-il-
 benzaldehído (500 mg, 2,73 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (485 μ l, 3,28 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C.
 La mezcla forma se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La
 mezcla de reacción se trató después con 5 ml de HCl 1 N y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche.
 El disolvente se evaporó a sequedad, se añadieron 9 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio 1 M, la fase
 40 acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄.
 El disolvente orgánico se evaporó para dar 300 mg de 2,2,2-trifluoro-1-(2-piridin-4-il-fenil) etanol, rendimiento: 43 %.

La mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(2-piridin-4-il-fenil) etanol (100 mg, 0,40 mmol), 4,6-dicloro-pirimidina (54 mg,
 0,38 mmol), carbonato de cesio (468 mg, 1,44 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se calentó a 110 °C durante
 45 una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de acetato de etilo
 y después la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar 110 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-
 (2-piridin-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidina, rendimiento: 76 %.

En un vial para microondas se mezclaron conjuntamente 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-piridin-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidina (30 mg, 0,082 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (21 mg, 0,098 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. Después se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la mezcla, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una CL Prep para dar 19 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-piridin-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,94 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,15 (m, 4H), 7,84 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 6,66 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,31 (c, J = 6 Hz, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,26 (m, 1H).

6.6. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico



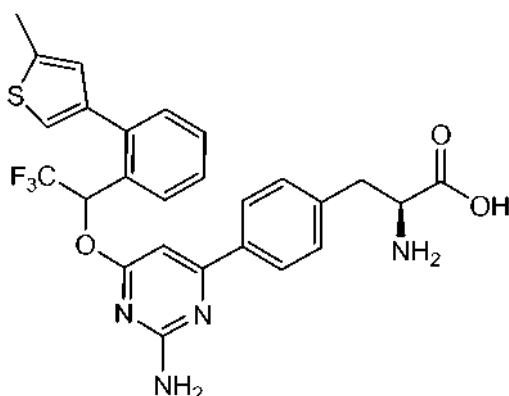
En un vial para microondas se mezclaron conjuntamente 3-bromo-4-metil-tiofeno (653 mg, 3,69 mmol), ácido 2-formil fenilborónico (500 mg, 3,36 mmol) y 7 ml de acetonitrilo. Se añadieron 6,7 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la solución anterior, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración se añadieron 50 ml de acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó mediante una columna ISCO CombiFlash para dar 530 mg de 2-(4-metil-tiofen-3-il) benzaldehído, rendimiento: 78 %.

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,013 ml; solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución de 2-(4-metil-tiofen-3-il)-benzaldehído (260 mg, 1,29 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (228 µl, 1,54 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 5 ml de HCl 1 N y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 340 mg de 2,2,2-trifluoro-1-[2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etanol, rendimiento 97 %.

Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-[2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etanol (100 mg, 0,37 mmol), 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (54 mg, 0,33 mmol), carbonato de cesio (481 mg, 1,48 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml) se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente; se añadieron 10 ml de acetato de etilo. Después, la mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró para dar 100 mg de 4-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-2-ilamina, rendimiento: 76 %.

En un vial para microondas se mezclaron 4-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-2-ilamina (30 mg, 0,075 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (19 mg, 0,09 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A la mezcla se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una HPLC Prep para dar 15,1 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,31 (t, J = 5,6, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 1,98 (s, 3H).

6.7. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-(5-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico



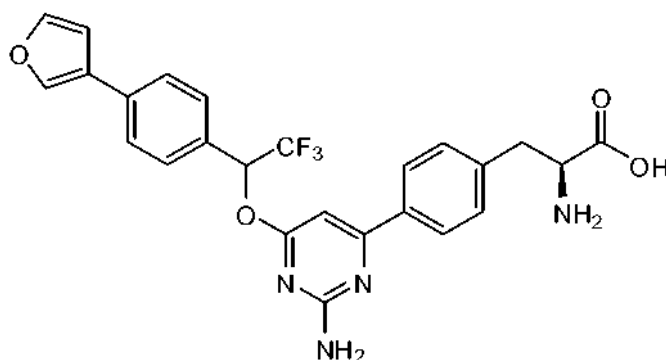
En un vial para microondas se mezclaron 4-bromo-2-metil-tiofeno (653 mg, 3,69 mmol), ácido 2-formil fenilborónico (500 mg, 3,36 mmol) y 7 ml de acetonitrilo. Se añadieron 6,7 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la solución anterior, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 50 ml de acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, el disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó mediante una ISCO para dar 550 mg de 2-(5-metil-tiofen-3-il) benzaldehído, rendimiento 81 %.

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,028 ml; solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución de 2-(5-metil-tiofen-3-il)-benzaldehído (550 mg, 1,29 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (483 µl, 3,27 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 10 ml de HCl 1 N y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 650 mg de 2,2,2-trifluoro-1-[2-(5-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etanol, rendimiento: 87 %.

Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-[2-(5-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etanol (100 mg, 0,37 mmol), 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (54 mg, 0,33 mmol), carbonato de cesio (481 mg, 1,48 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente; se añadieron 10 ml de acetato de etilo. Después, la mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró para dar 90 mg de 4-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-(5-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-2-ilamina, rendimiento: 68 %.

En un vial para microondas se mezclaron 4-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-(5-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-2-ilamina (30 mg, 0,075 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (19 mg, 0,09 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. Se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la mezcla, seguido de 5 moles por ciento de dicloro-bis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una CL Prep para dar 10,1 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-(5-metil-tiofen-3-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,92 (c, J = 6,8, 1H), 6,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,21 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

6.8. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-furan-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico



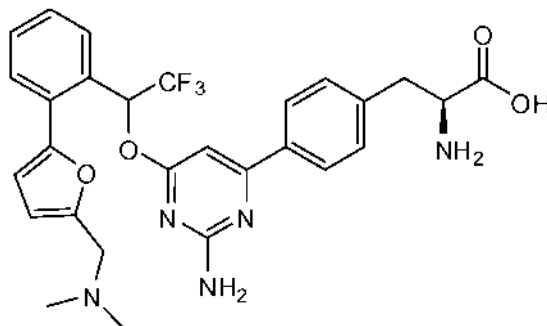
En un vial para microondas se mezclaron 3-bromo-furano (590 mg, 4,02 mmol), ácido 4-formil fenilborónico (600 mg, 4,02 mmol) y 7 ml de acetonitrilo. Después se añadieron 8 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la mezcla, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 7 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 50 ml de acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó mediante una ISCO para dar 410 mg de 4-furan-3-il-benzaldehído, rendimiento: 60 %.

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,024 ml; solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución de 4-furan- 3-il-benzaldehído (410 mg, 2,38 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (423 µl, 2,86 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 5 ml de HCl 1 N y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 480 mg de 2,2,2-trifluoro-1-(4-furan-3-il-fenil)-etanol, rendimiento: 83 %.

La mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(4-furan-3-il-fenil)-etanol (100 mg, 0,4 mmol), 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (60 mg, 0,36 mmol), carbonato de cesio (468 mg, 1,44 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml) se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente; se añadieron 10 ml de acetato de etilo. Después, la mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró para dar 110 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-furan-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina, rendimiento: 72 %.

En un vial para microondas se mezclaron 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-furan-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina (30 mg, 0,081 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (20 mg, 0,098 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. Después se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la mezcla, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una CL Prep para dar 7,2 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-furan-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,96 (m, 3H), 7,61 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 6,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,27 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,21 (m, 1H).

6.9. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-{2-amino-6-[1-[2-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil]-propiónico



Se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (844 mg, 4 mmol) a una solución de 5-bromo-furan-2-carbaldehído (350 mg, 2 mmol) y dimetilamina (2 ml, solución 2 M en THF) en 10 ml de 1,2-dicloroetano (DCE). Después se añadieron 0,2 ml de HOAc. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, seguido de la adición de 15 ml de DCE. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó con un rotavapor para dar 400 mg de (5-bromo-furan-2-ilmetil)-dimetil-amina, rendimiento: 97 %.

En un vial para microondas se mezclaron (5-bromo-furan-2-ilmetil)-dimetil-amina (385 mg, 1,88 mmol), ácido 2-formil fenilborónico (288 mg, 1,93 mmol) y 3,7 ml de acetonitrilo. Después se añadieron 3,7 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la mezcla, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 20 ml de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y la capa de acetato de etilo se desechó. Después se añadió una solución de NaOH 1 N a la fase acuosa para ajustar el pH a 10, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó para dar 300 mg de 2-(4-dimetilaminometil-ciclopenta-1,3-dienil)-benzaldehído, rendimiento: 69 %.

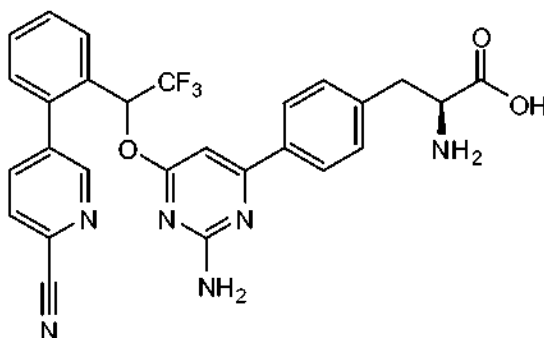
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,013 ml; solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución de 2-(4-dimetilaminometil-ciclopenta-1,3-dienil)-benzaldehído (287 mg, 1,25) y trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (222 µl,

1,5 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 5 ml de HCl 1 N y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 250 mg de 1-[2-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol, rendimiento 66 %.

La mezcla de 1-[2-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-fenil]-2,2,2-trifluoroetanol (225 mg, 0,75 mmol), 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (111 mg, 0,67 mmol), carbonato de cesio (978 mg, 3,01 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente; se añadieron 10 ml de acetato de etilo. Después, la mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró para dar 110 mg de 4-cloro-6-{1-[2-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-fenil]2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-2-ilamina, rendimiento 87 %.

En un vial para microondas se mezclaron 4-cloro-6-{1-[2-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-fenil]2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-2-ilamina (37 mg, 0,087 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (22 mg, 0,10 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 mol de agua. Después se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una CL Prep para dar 16 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-{2-amino-6-{1-[2-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (c, J = 3,6 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20 (c, J = 6 Hz, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,84 (s, 6H).

6.10. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



En un vial para microondas se mezclaron 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carbonitrilo (279 mg, 1,51 mmol), 2-bromo-benzaldehído (230 mg, 1 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. Después se añadieron 2 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N, seguido de 5 moles por ciento de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 50 ml de acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar un producto en bruto que se purificó mediante una ISCO para dar 150 mg de 5-(2-formil-fenil)-piridin-2-carbonitrilo, rendimiento 72 %.

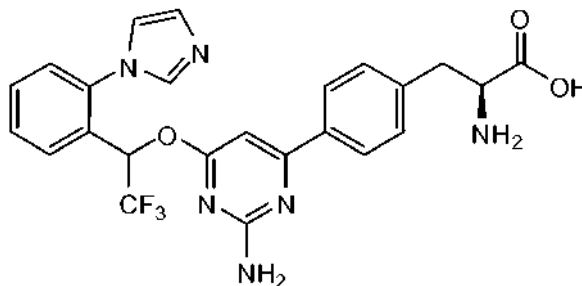
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (5,3 µl, solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución de 5-(2-formil-fenil)-piridin-2-carbonitrilo (110 mg, 0,53 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (120 µl, 0,81 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 5 ml de HCl 1 N y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 140 mg de 5-[2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-piridin-2-carbonitrilo, rendimiento 95 %.

Una mezcla de 5-[2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-piridin-2-carbonitrilo (46 mg, 0,165 mmol), ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (59 mg, 0,15 mmol), carbonato de cesio (195 mg, 0,6 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml) se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se vertió en 5 ml de agua. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 4,5, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó para dar 80 mg del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(6-cianopiridin-3-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico en bruto, rendimiento 84 %.

Se disolvieron 80 mg del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(6-cianopiridin-3-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico en la solución de ácido trifluoroacético al 30 % en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó

mediante una HPLC preparativa para dar 12,6 mg del ácido (S)-2-amino-3[4-(2-amino-6-{1-[2-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,86 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,7 (s, 1H), 6,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,23 (m, 1H).

5 **6.11. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-imidazol-1-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico**

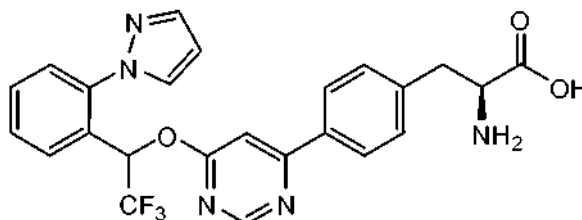


10 A 2-imidazol-1-il-benzaldehído (0,344 g, 2 mmol) en THF (8 ml) se añadió trifluorometiltrimetil silano (0,341 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 - 5 °C (baño de agua helada) y se añadió fluoruro de tetra-n-butil amonio (0,035 ml, 0,035 mmol, 1 M en THF). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió HCl 2 N (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 3 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante el rotavapor a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(2-imidazol-1-il-fenil)-etanol en bruto (0,45 g, 93 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 20 Se añadieron 2-amino-4,6-dicloro pirimidina (0,107 g, 0,65 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(2-imidazol-1-il-fenil)-etanol (0,157 g, 0,65 mmol) y NaH (0,03 g, 0,78 mmol) a THF anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 40 - 45 °C durante 6 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se concentró para dar la 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-imidazol-1-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina en bruto (0,24 g, > 90 % pura mediante una CLEM), que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 30 Se disolvieron el intermedio anterior en bruto (0,24 g), L-p-borono-fenilalanina (0,140 g, 0,67 mmol), carbonato de sodio (0,14 g, 1,32 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) en una mezcla de MeCN (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó en el reactor de microondas a 150 °C durante 6 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante una HPLC preparativa mediante el uso de MeOH / H₂O / TFA como sistema disolvente para dar el ácido (S)-2-amino-3-(4-[2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-imidazol-1-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il]-fenil)-propiónico en forma de una sal TFA. CLEM: M + 1 = 499. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,20 - 3,41 (m, 2H), 4,30 (t, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,98 (m, 3H), 8,02 (m, 1H), 9,40 (m, 1H).

35 **6.12. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-pirazol-1-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico**



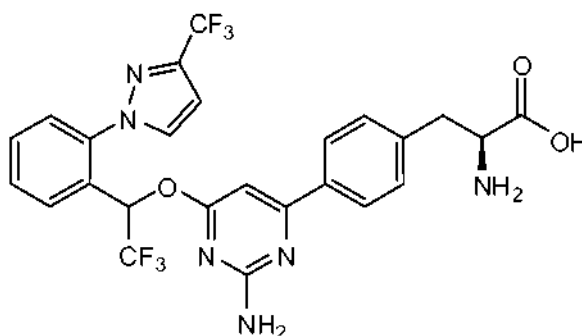
40 45 A 2-pirazol-1-il-benzaldehído (0,344 g, 2 mmol) en THF (8 ml) se añadió trifluorometil trimetil silano (0,341 g, 2,4 mmol). La mezcla se enfrió a 0 - 5 °C (baño de agua helada) y se añadió fluoruro de tetra-n-butil amonio (0,035 ml, 0,035 mmol, 1 M en THF). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió HCl 2 N (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a la temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó mediante el rotavapor a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(2-pirazol-1-il-fenil)-etanol en bruto (0,45 g, 93 %) que se usó directamente en el siguiente experimento.

Se añadieron 4,6-dicloro pirimidina (0,082 g, 0,55 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(2-pirazol-1-il-fenil)-etanol (0,121 g,

0,50 mmol), NaH (0,03 g, 0,78 mmol) a THF anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 40 - 45 °C durante 6 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se concentró para dar la 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-pirazol-1-il-fenil)-etoxi]-pirimidina en bruto (0,20 g, > 90 % pura mediante una CLEM), que se usó directamente en la siguiente etapa.

5 Se disolvieron el intermedio en bruto (0,20 g), L-p-borono-fenilalanina (0,105 g, 0,50 mmol), carbonato de sodio (0,105 g, 1 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) en una mezcla de MeCN (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) en un vial para microondas. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 6 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en
10 MeOH y H₂O (1:1) y después se purificó mediante una HPLC preparativa mediante el uso de MeOH / H₂O / TFA como sistema disolvente para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-[6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-pirazol-1-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il]-fenil]-propiónico en forma de una sal TFA. CLEM: M + 1 = 484. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,20 - 3,40 (m, 2H), 4,30 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 8,16 (m, 3H), 8,68 (s, 1H).

15 **6.13. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-ol)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**

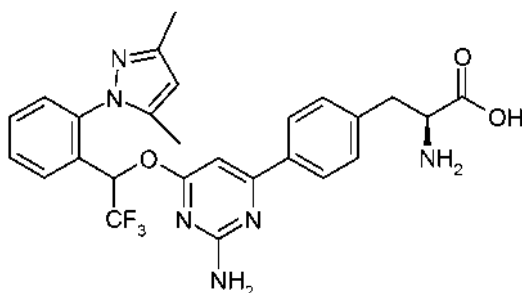


20 Se combinaron 2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-fenil)-etanol (0,331 g, 1,1 mmol), 3-trifluorometil pirazol (0,136 g, 1,0 mmol), CuI (0,019 g, 0,1 mmol), K₂CO₃ (0,290 g, 2,1 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0,028 g, 0,2 mmol) y tolueno (10 ml) en un tubo a presión de 20 ml. La mezcla se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), salmuera y se secó con sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto que se purificó mediante una
25 cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para dar 140 mg de 2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-trifluoro metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol.

Se añadieron 2-amino-4,6-dicloro pirimidina (0,074 g, 0,45 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-trifluoro metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (0,140 g, 0,45 mmol) y NaH (0,022 g, 0,59 mmol) a THF anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 40 - 45 °C durante 6 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se concentró para dar la 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-ilo)fenil]-etoxi]-pirimidin-2-ilamina en bruto (0,21 g, > 90 % pura mediante una CLEM), que se usó directamente en la siguiente etapa.

35 Se disolvieron el intermedio en bruto (0,21 g), L-p-borono-fenilalanina (0,1 g, 0,48 mmol), carbonato de sodio (0,1 g, 0,94 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) en una mezcla de MeCN (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) en un vial para microondas. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 150 °C durante 6 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante una HPLC preparativa mediante el uso de MeOH /
40 H₂O / TFA como sistema disolvente para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico en forma de una sal TFA. CLEM: M + 1 = 567. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,2 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,30 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,20 (1H).

45 **6.14. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[1-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**

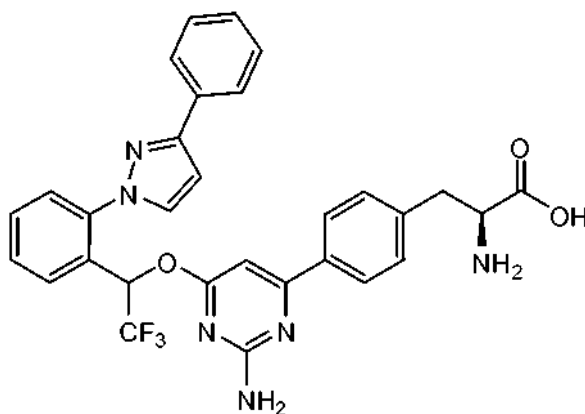


Se combinaron 2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-fenil)-etanol (0,331 g, 1,1 mmol), 3,5-dimetil pirazol (0,096 g, 1,0 mmol), CuI (0,019 g, 0,1 mmol), K₂CO₃ (0,290 g, 2,1 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0,028 g, 0,2 mmol) y tolueno (10 ml) en un tubo a presión de 20 ml y la mezcla se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 12 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para dar el 1-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (120 mg).

Se añadieron 2-amino-4,6-dicloro pirimidina (0,074 g, 0,45 mmol), 1-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (0,120 g, 0,45 mmol), NaH (0,022 g, 0,59 mmol) a THF anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 40 - 45 °C durante 6 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se concentró para dar la 4-cloro-6-[1-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-2-ilamina en bruto (0,195 g, > 90 % pura mediante una CLEM) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se disolvieron el intermedio en bruto (0,195 g), L-p-borono-fenilalanina (0,10 g, 0,48 mmol), carbonato de sodio (0,10 g, 0,95 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) en una mezcla de MeCN (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) en un vial para microondas. El vial se cerró herméticamente y mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 150 °C durante 6 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante una HPLC preparativa mediante el uso de MeOH / H₂O / TFA como sistema disolvente para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[1-(2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico en forma de una sal TFA. CLEM: M + 1 = 527. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 4,32 (t, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 7,92 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,17 (s, 1H).

6.15. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-fenil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



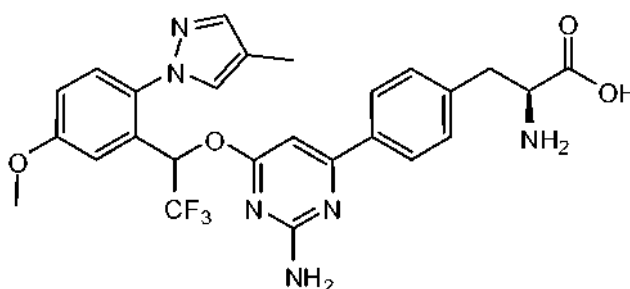
Se recogieron 2,2,2-trifluoro-1-(2-yodo-fenil)-etanol (0,331 g, 1,1 mmol), 3-fenil pirazol (0,144 g, 1,0 mmol), CuI (0,019 g, 0,1 mmol), K₂CO₃ (0,290 g, 2,1 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0,028 g, 0,2 mmol) y tolueno (10 ml) en un tubo a presión de 20 ml y la mezcla se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 12 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-fenil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (75 mg).

Se añadieron 2-amino-4,6-dicloro pirimidina (0,041 g, 0,25 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-fenil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (0,070 g, 0,22 mmol) y NaH (0,012 g, 0,31 mmol) a THF anhidro (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 40 - 45 °C durante 6 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (0,04 ml).

La mezcla de reacción se concentró para dar la 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-fenil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-2-ilamina en bruto (0,110 g, > 90 % pura mediante una CLEM), que se usó directamente en la siguiente etapa.

5 Se disolvieron el intermedio en bruto (0,110 g), L-p-borono-fenilalanina (0,050 g, 0,24 mmol), carbonato de sodio (0,050 g, 0,48 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (8 mg, 0,010 mmol) en una mezcla de MeCN (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) en un vial para microondas. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 150 °C durante 6 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto, que se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante una HPLC preparativa mediante el uso de MeOH / H₂O / TFA como sistema disolvente para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-fenil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico en forma de una sal TFA. CLEM: M + 1 = 575. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,20 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 4,30 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 7H), 7,62 (m, 3H), 7,90 (m, 4H), 8,10 (s, 1H).

15 **6.16. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-[5-metoxi-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**

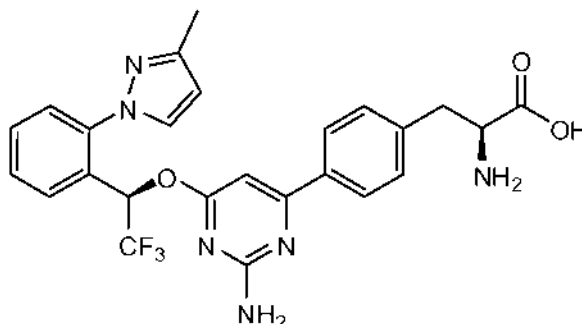


20 Se combinaron 1-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (0,570 g, 2,0 mmol), 4-metil pirazol (0,164 g, 2,0 mmol), CuI (0,057 g, 0,3 mmol), K₂CO₃ (0,580 g, 4,2 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0,071 g, 0,5 mmol) y tolueno (10 ml) en un tubo a presión de 20 ml y la mezcla se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 12 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-[5-metoxi-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (90 mg).

30 Se combinaron 2,2,2-trifluoro-1-[5-metoxi-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (0,090 g, 0,31 mmol), ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (0,122 g, 0,31 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), Cs₂CO₃ (0,503 g, 1,55 mmol) en un vial para microondas y se calentaron a 180 °C durante 45 min. La mezcla se filtró y se concentró. Al residuo se añadió metanol al 5 % en DCM (50 ml). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar un producto en bruto, que se recogió en TFA al 20 % en DCM (30 ml) y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La CLEM indicó la finalización de la reacción con el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto, que se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante una HPLC preparativa mediante el uso de MeOH / H₂O / TFA como sistema disolvente para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-[5-metoxi-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico.

40 CLEM: M + 1 = 543. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2,20 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,35 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,96 (d, 2H).

45 **6.17. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-(R)-2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**



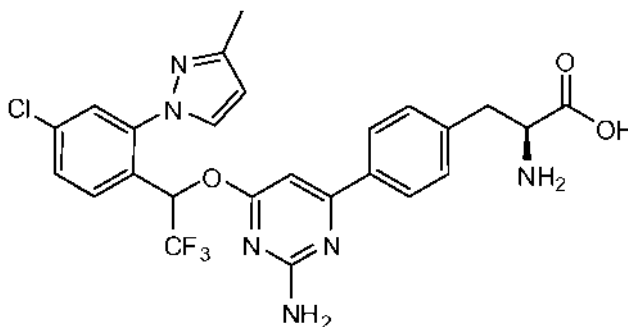
Se combinaron R-1-(2-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (1,53 g, 6 mmol), 3-metil pirazol (0,492 g, 6 mmol), CuI

(0,456 g, 2,4 mmol), K_2CO_3 (2,07 g, 15 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0,170 g, 1,2 mmol) y tolueno (10 ml) en un tubo a presión de 20 ml y la mezcla se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O (2 x 20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una
 5 cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para dar R-2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (1,8 g).

Se añadieron 2-amino-4,6-dicloro pirimidina (1,2 g, 7,4 mmol), R-2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (1,8 g, 7,03 mmol) y NaH (0,380 g, 10 mmol) a THF anhidro (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se
 10 agitó a 40 - 45 °C durante 6 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua (0,1 ml). La mezcla de reacción se concentró para dar proporcionar 4-cloro-6-{R-2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-2-ilamina (3,0 g, > 90 % pura mediante una CLEM), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se disolvieron el intermedio en bruto (0,750 g), L-p-borono-fenilalanina (0,420 g, 2,0 mmol), carbonato de sodio (0,430 g, 4,0 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (30 mg, 0,043 mmol) en una mezcla de MeCN (7,0 ml) y
 15 H_2O (7,0 ml) en un vial para microondas. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 150 °C durante 7 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto, que se disolvió en MeOH y H_2O (1:1) y se purificó mediante una HPLC preparativa mediante el uso de MeOH / H_2O / TFA como sistema disolvente para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico en forma de una sal TFA. CLEM: $M + 1 = 514$. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2,40 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,38 (t, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,97 (d, 2H).

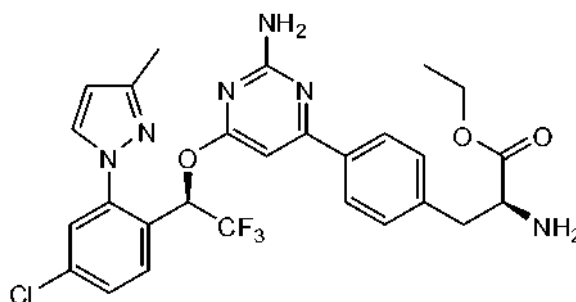
25 **6.18. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**



Se combinaron 1-(4-cloro-2-yodo-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (0,840 g, 2,5 mmol), 3-metil pirazol (0,230 g, 2,8 mmol),
 30 CuI (0,190 g, 1,0 mmol), K_2CO_3 (0,863 g, 6,25 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0,071 g, 0,5 mmol) y tolueno (10 ml) en un tubo a presión de 20 ml y la mezcla se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 12 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O (2 x 20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para
 35 proporcionar 1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (240 mg).

Se combinaron 1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (0,120 g, 0,41 mmol), ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (0,176 g, 0,45 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y
 40 Cs_2CO_3 (0,533 g, 1,64 mmol) en un tubo precintado de 20 ml y la mezcla se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se concentró. Al residuo se añadió metanol al 10 % en DCM (50 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar un producto en bruto, que se recogió en THF / HCl 3 N (30 ml / 15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40 - 45 °C durante 12 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción con el producto deseado. La mezcla se concentró para dar un producto en bruto, que se disolvió en MeOH y H_2O (1:1) y se purificó mediante una HPLC preparativa mediante el uso de MeOH / H_2O / TFA como sistema disolvente para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico en forma de una
 45 sal TFA. CLEM: $M + 1 = 547$. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2,30 (s, 3H), 3,10 - 3,30 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,0 (c, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (m, 3H).

50 **6.19. Síntesis del etil éster del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**



El compuesto del título se preparó por etapas, como se describe a continuación:

- 5 Etapa 1: síntesis de 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona. A un matraz RB de 500 ml de 2 cuellos que contiene metanol anhidro (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (29,2 ml, 400 mmol) gota a gota a 0 - 5 °C (baño de agua helada) durante 10 min. El baño de agua helada se retiró y se añadió ácido 2-bromo-4-cloro-benzoico (25 g, 106 mmol). La mezcla se calentó a reflujo suave durante 12 h. El progreso de la reacción se controló mediante una TLC y una CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (DCM, 250 ml), se lavó con agua (50 ml), NaHO₃ acuoso saturado (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el metil éster del ácido 2-bromo-4-cloro-benzoico (26 g, 99 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 El metil éster del ácido 2-bromo-4-cloro-benzoico (12,4 g, 50 mmol) en tolueno (200 ml) se enfrió hasta -70 °C y se añadió trifluorometil trimetil silano (13 ml, 70 mmol). Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 2,5 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 4 h, tras lo cual se agitó durante 10 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para dar el bruto [1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etoxi]-trimetil-silano. El intermedio en bruto se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió HCl 6 N (100 ml). La mezcla se mantuvo a 45 - 50 °C durante 12 h. Se eliminó el metanol y el bruto se extrajo con diclorometano (200 ml). La capa combinada de DCM se lavó con agua (50 ml), NaHO₃ (50 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO, mediante el uso de un 1 - 2 % de acetato de etilo en hexano como disolvente, para proporcionar 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (10 g, 70 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).

25 Etapa 2: síntesis de R-1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol. A catecol borano (1 M en THF 280 ml, 280 mmol) en un matraz RB de 2 l de 3 cuellos se añadió S-2-metil-CBS oxazaborolidina (7,76 g, 28 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C (baño de hielo seco / acetona) y se añadió gota a gota 1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (40 g, 139 mmol) en THF (400 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -36 °C y se agitó a esa temperatura durante 24 h y se agitó adicionalmente a -32 °C durante otras 24 h. Se añadió NaOH 3 N (250 ml) y el baño de refrigeración fue sustituido por un baño de agua helada. Después se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30 % en agua (250 ml) durante 30 minutos. El baño de agua helada se retiró y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. La capa orgánica se separó, se concentró y se redisolvió en éter (200 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N acuoso (4 x 100 ml), salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio el producto en bruto que se purificó mediante una cromatografía en columna mediante el uso de un 2 a 5 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para dar el alcohol deseado, 36,2 g (90 % e. e. > 95 %). El alcohol (36,2 g) se cristalizó en hexano (80 ml) para obtener el R-1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol 28,2 g (70 %; 99 - 100 % de e. e.). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5,48 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,61 (d, 2H).

35 Etapa 3: síntesis de R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoroetanol. Se combinaron R-1-(2-bromo-4-cloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (15,65 g, 54,06 mmol), 3-metilpirazol (5,33 g, 65 mmol), CuI (2,06 g, 10,8 mmol), K₂CO₃ (15,7 g, 113,5 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (1,54 g, 10,8 mmol) y tolueno (80 ml) en un tubo a presión de 250 ml y se calentaron a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O (4 x 100 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para conseguir el R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (13,5 g; 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,30 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

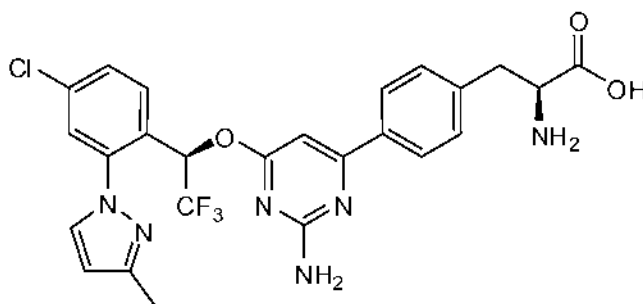
50 Etapa 4: síntesis del etil éster del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. Se combinaron R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (17,78 g, 61,17 mmol), ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (20,03 g, 51 mmol), 1,4-dioxano (250 ml) y Cs₂CO₃ (79,5 g, 244 mmol) en un matraz RB de 500 ml de 3 cuellos y se calentó a 100 °C (temperatura del baño de aceite) durante 12 - 24 h. El progreso de la reacción se

controló mediante una CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió hasta 60 °C y se añadieron agua (250 ml) y THF (400 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (150 ml). El disolvente se eliminó para dar el producto en bruto protegido por BOC, que se recogió en THF (400 ml). HCl 3 N (200 ml). La mezcla se calentó a 35 - 40 °C durante 12 h. El THF se eliminó a vacío. La capa acuosa restante se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 100 ml) y se concentró por separado para recuperar el alcohol sin reaccionar (3,5 g). La pequeña cantidad del resto del disolvente se eliminó de la fracción acuosa al vacío.

A un vaso de precipitados de 1 l equipado con un controlador de temperatura y un pehachímetro se añadió H₃PO₄ (40 ml, al 85 % en agua) y agua (300 ml), después NaOH al 50 % en agua para ajustar el pH a 6,15. La temperatura se elevó hasta 58 °C y se añadió gota a gota la anterior solución acuosa ácida en el tampón con la adición simultánea de una solución al 50 % de NaOH en agua de forma que el pH se mantuvo entre 6,1 y 6,3. Después de que se completara la adición, el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua caliente (a 50 - 60 °C) (2 x 200 ml) y se secó para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico en bruto (26,8 g; 95 %). El análisis mediante una CLEM y una HPLC indicó que la pureza del compuesto era de aproximadamente el 96 - 97 %.

A etanol anhidro (400 ml) se añadió SOCl₂ (22 ml, 306 mmol) gota a gota a 0 - 5 °C. Se añadió el ácido en bruto (26,8 g) de la reacción anterior. Se retiró el baño de agua helada y la mezcla de reacción se calentó a 40 - 45 °C durante 6 - 12 h. Una vez completada la reacción el etanol se eliminó a vacío. Al residuo se añadió agua helada (300 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 100 ml). La solución acuosa se neutralizó con Na₂CO₃ saturado para ajustar el pH a 6,5. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera y se concentró para dar 24 g del éster en bruto (pureza mediante HPLC del 96 - 97 %). El éster en bruto se purificó después mediante una cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 % de etanol en DCM como disolvente para dar el etil éster del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico (20,5 g; 70 %; pureza mediante HPLC del 98 %). CLEM M + 1 = 575. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 1,10 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,00 (q, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,85 (m, 3H).

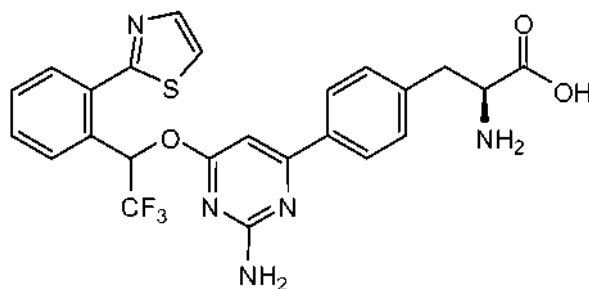
6.20. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil] propanoico



Se disolvió el etil éster del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico (22,2 g, 38,6 mmol) en THF (220 ml) y agua (50 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (5,56 g, 132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó el THF y se añadió agua (100 ml) al residuo para conseguir una solución clara.

A un vaso de precipitados de 1 l equipado con un controlador de temperatura y un pehachímetro se añadió H₃PO₄ (40 ml, al 85 % en agua), agua (300 ml) y NaOH al 50 % en agua para ajustar el pH a 6,15. La temperatura se elevó hasta 58 °C y se añadió gota a gota la sal de Li del compuesto en el tampón con la adición simultánea de HCl 3 N, de forma que el pH se mantuvo a entre 6,1 y 6,2. Después de que se completara la adición, el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua caliente (a 50 - 60 °C) (2 x 200 ml) y se secó para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico (19,39 g; 92 %). El análisis mediante una CLEM y una HPLC indicó que la pureza del compuesto era de aproximadamente el 98 - 99 %. CLEM M + 1 = 547. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2,40 (s, 3H), 3,22 - 3,42 (m, 2H), 4,38 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (m, 3H).

6.21. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-tiazol-2-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



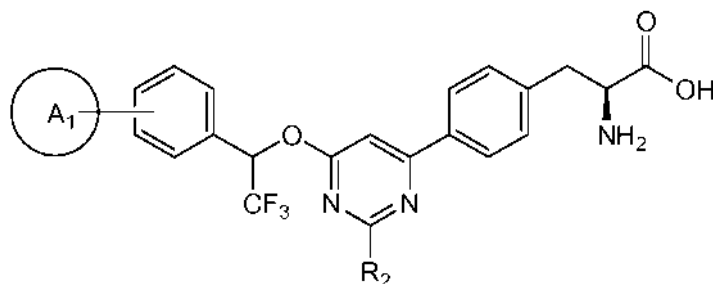
A un reactor de microondas de 40 ml se añadieron 1,04 g de ácido 2-formil fenilborónico (6,9 mmol), 1,14 g de 2-bromo tiazol (6,9 mmol), 240 mg de dicloruro de bistrifenil-fosfina paladio (Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0,34 mmol). Después se añadieron a la mezcla 13,8 ml de Na₂CO₃ 1 M (13,8 mmol) y 10 ml de CH₃CN. El reactor se cerró herméticamente y se llevó a cabo la reacción bajo microondas a 160 °C durante 5 minutos. La CLEM muestra la finalización de la reacción con el producto deseado. Después la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación. Después se añadieron 200 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua para la extracción. La capa de cloruro de metileno se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexanos / acetato de etilo (desde 5/1 hasta 2/1) para dar 2-tiazol-2-il-benzaldehído puro (0,5 g, rendimiento: 38 %).

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 184 mg de 2-tiazol-2-il-benzaldehído (0,97 mmol) y 10 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF). Después se añadieron a la solución 145,4 mg de trifluorometiltrimetilsilano (1,02 mmol) y 20 µl de fluoruro de terc-butilamonio 1 M en THF (0,02 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, tras lo cual se añadieron 10 ml de HCl 1 N y la mezcla de reacción se agitó a la t. a. durante 15 minutos. El THF se eliminó a vacío, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa combinada de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente dio 262 mg del producto en bruto, que tiene una pureza de aproximadamente el 95 % y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se mezclaron entre sí 2,2,2-trifluoro-1-(2-tiazol-2-il-fenil)-etanol (260 mg, 1 mmol), ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (390 mg, 1 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmol) y 10 ml de 1,4-dioxano en un tubo precintado de 50 ml. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 días. Se añadió agua (20 ml) y después se añadió lentamente HCl 1 N acuoso para ajustar el pH a 4, después se eliminó el 1,4-dioxano a vacío y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa combinada de cloruro de metileno se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se llevó a la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

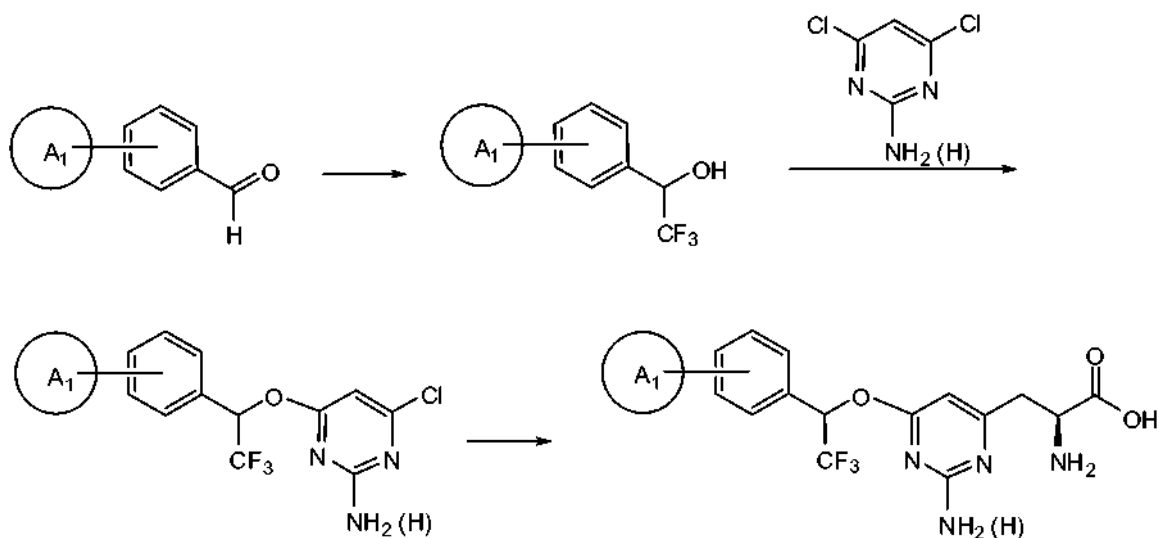
El anterior producto en bruto se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno y se añadieron 0,4 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después se eliminó el ácido trifluoroacético a vacío para dar un producto en bruto, que se purificó mediante una HPLC prep para dar 63 mg del producto en bruto. HPLC; YMC Pack ODS-A de 3 x 50 mm, 7 µm; disolvente A = agua con TFA al 0,1 %; disolvente B = metanol con TFA al 0,1 %. Disolvente B del 10 al 90 % durante 4 minutos; caudal = 2 ml/min; TR = 3 min. Pureza mediante HPLC = 100 %. CLEM: M + 1 = 515,9. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 ppm (2H, m); 7,92 (2H, d, J = 8 Hz); 7,84 (1H, m); 7,81 (1H, m); 7,77 (1H, d, J = 4 Hz); 7,57 (2H, m); 7,45 (2H, d, J = 8 Hz); 6,84 (1H, s); 4,30 (2H, dd, J = 8 Hz); 3,38 (2H, dd, J = 12, 2 Hz); 3,23 (2H, dd, J = 12, 8 Hz).

6.22. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-(piridin-3-iloxi)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico; del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico; del ácido (S)-2-amino-3-[4-(6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico; del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-tiofen-2-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico; del ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-imidazol-1-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico; y del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-etoxi]-1-pirimidin-4-il)-fenil)-propiónico



A ₁	R ₂
	NH ₂
	NH ₂
	H
	NH ₂
	H
	NH ₂

Los compuestos del título se prepararon mediante el uso de la metodología general mostrada continuación:



5

En esta metodología se añadió fluoruro de tetra-n-butil amonio (0,05 eq) a una mezcla de benzaldehído sustituido (1 eq) y trifluorometil trimetilsilano (1,2 eq) en THF a 0 °C. Después la temperatura se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el

trifluoro-alcohol en forma de un producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El alcohol elaborado anteriormente (1 eq) se disolvió en 1,4-dioxano anhidro. Se añadió de una vez hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (1 eq) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó y el residuo se suspendió en acetato de etilo, que se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró para dar el producto deseado de monocloruro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió el anterior producto en bruto (1 eq) a un vial de microondas de 5 ml que contiene 4-borono-L-fenilalanina (1 eq), Na₂CO₃ (2 eq), acetonitrilo (2 ml), agua (2 ml) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (0,05 eq). El vial se tapó y la mezcla se calentó a 150 °C durante 5 min bajo radiación de microondas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de un filtro de jeringa y después se separó mediante una HPLC preparativa en fase inversa mediante el uso de una columna YMC-Pack ODS de 100 x 30 mm de DI (sistema disolvente de MeOH / H₂O / TFA). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a vacío. Después el producto se suspendió en 5 ml de agua, se congeló y se liofilizó para dar el producto en forma de la sal del ácido trifluoro acético (TFA).

Ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-(piridin-3-iloxi)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,05 - 3,40 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,15 - 7,54 (m, 7H), 7,74 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,35 (m, 2H).

Ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,20 - 3,41 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,46 - 7,69 (m, 6H), 7,93 (d, 2H), 8,41 (s, 2H).

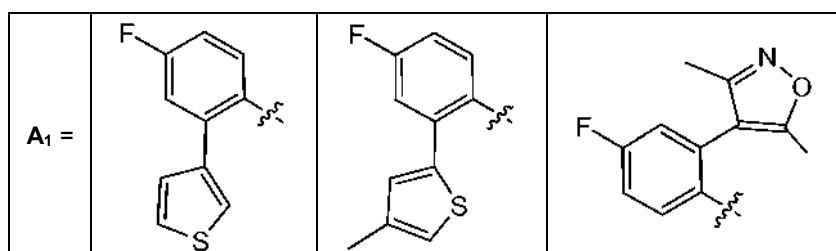
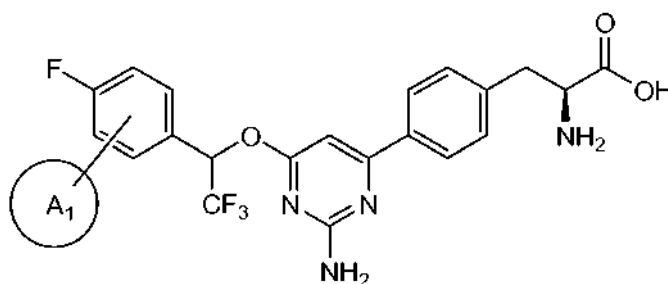
Ácido (S)-2-amino-3-[4-(6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 3,15 - 3,35 (m, 2H), 4,25 (t, 1H), 6,90 (c, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,99 (m, 3H), 8,14 - 8,18 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,84 (d, 1H).

Ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-(4-tiofen-2-il-fenil)-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,03 - 3,31 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

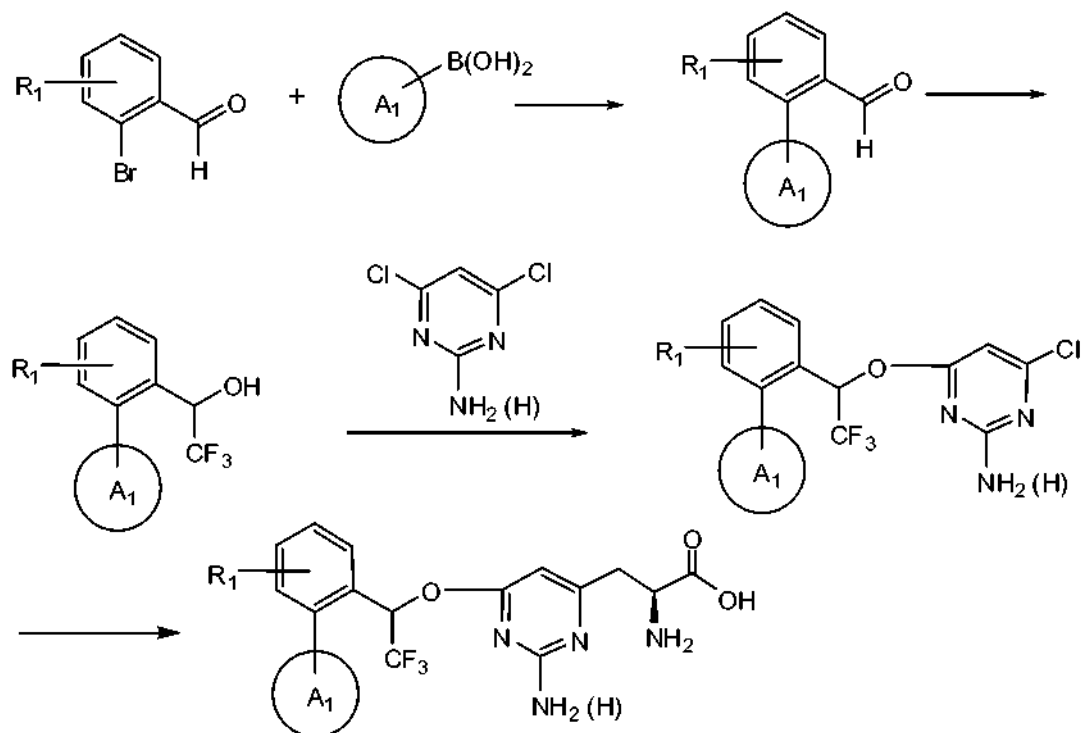
Ácido (S)-2-amino-3-[4-(6-{2,2,2-trifluoro-1-(4-imidazol-1-il-fenil)-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,03 - 3,31 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,32 - 8,63 (m, 11H), 8,64 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).

Ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,07 - 3,36 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,85 (m, 4H), 8,08 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

6.23. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-tiofen-3-il-fenil)etoxil]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico; del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-[4-fluoro-2-(4-metil-tiofen-2-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico; y del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[1-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-4-fluoro-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



Los compuestos del título se prepararon mediante el uso de la metodología general mostrada continuación:



5 En esta metodología se añadió el aldehído de bencilo bromo sustituido (1 eq) a un vial de microondas de 20 ml, que contenía el ácido borónico heterocíclico aromático (1 eq), Na_2CO_3 (2 eq), acetonitrilo (8 ml) / agua (8 ml) y dicloro-bis(trifenilfosfina) paladio (0,05 eq). El vial se tapó y se agitó a 150 °C durante 6 min bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un filtro de jeringa y después se diluyó con acetato de etilo. Se lavó con agua. Después se añadió gel de sílice para formar un tapón, y se purificó mediante una cromatografía eluyendo con hexano y acetato de etilo.

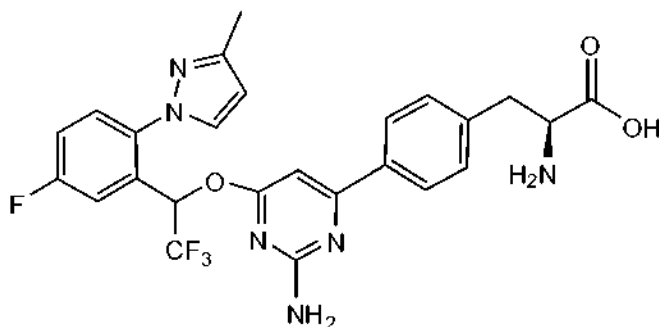
10 Los aldehídos elaborados anteriormente experimentaron después las mismas reacciones descritas anteriormente en el Ejemplo 22.

15 Ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-tiofen-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,08 - 3,30 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,02 - 7,013 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,84 (d, 2H).

20 Ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-(4-metil-tiofen-2-il)-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,26 (s, 3H), 3,09 - 3,30 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,69(m, 1H), 7,83 (d, 2H).

25 Ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-4-fluoro-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,89 - 2,19 (m, 6H), 2,97 - 3,30 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,74 - 6,87 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,7,24 - 7,33 (m, 3H), 7,88 (m, 3H).

6.24. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-[5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



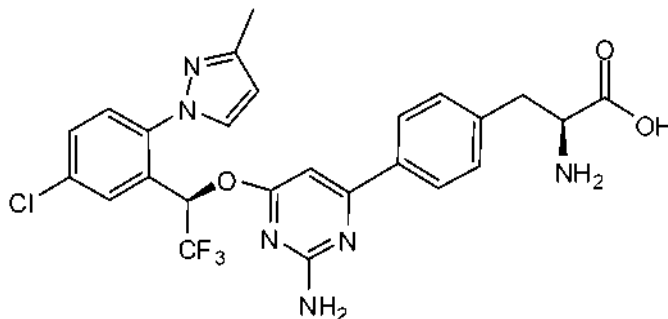
Se agitó la mezcla del metil éster del ácido 2-bromo-5-fluoro-benzoico (1 g, 4,292 mmol), NaBH₄ (0,423 g, 11,159 mmol) y LiCl (0,474 g, 11,159 mmol) en THF / EtOH (20 ml / 10 ml) a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl acuoso (10 ml, 2 N) y se agitó durante aproximadamente 10 min. Después el disolvente orgánico se eliminó a bajo vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso (al 10 %), agua y salmuera y después se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 852 mg (96,8 % de rendimiento en bruto) del producto en bruto, el (2-bromo-5-fluoro-fenil) metanol, en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

A la solución de (2-bromo-5-fluoro-fenil) metanol (0,852 g, 4,156 mmol) en DCM (15 ml) se añadió MnO₂ (4,254 g, 85 %, 41,56 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante dos días y después se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró para proporcionar 777 mg de 2-bromo-5-fluoro-benzaldehído (92 % de rendimiento). El recién elaborado aldehído (0,777 g, 3,828 mmol) se disolvió después en THF anhidro (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trifluorometil trimetilsilano (1,13 ml, 7,656 mmol) y seguido por fluoruro de tetrabutil amonio (0,020 g, 0,076 mmol). Después la temperatura se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h a la temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 2-bromo-5-fluoro-fenil)2,2,2-trifluoro-etanol, 1,1 g (90 % de pureza) en forma de un producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se combinaron 2-bromo-5-fluoro-fenil)2,2,2-trifluoro-etanol (0,990 g, 3,263 mmol, 90 %), 3-metil pirazol (0,476 g, 4,895 mmol), CuI (0,367 g, 1,632 mmol), K₂CO₃ (1,334 g, 8,158 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0,110 g, 0,653 mmol) y tolueno (10 ml) en un vial de microondas de 20 ml, que después se precintó y se calentó a 180 °C durante 40 min. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua 3 veces y después se añadió gel de sílice para formar un tapón. El compuesto se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para conseguir 75 mg del 1-(5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,29 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,51 (d, 1H).

Se disolvió el alcohol elaborado anteriormente (0,075 g, 0,273 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml). Se añadió de una vez hidruro de sodio (0,013 g, 0,328 mmol, al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,045 g, 0,273 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante aproximadamente 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se suspendió en acetato de etilo, que se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró para dar 100 mg del producto deseado de monocloruro (0,249 mmol), que se añadió a un vial de microondas de 5 ml que contenía 4-borono-L-fenilalanina (0,052 g, 0,249 mmol), Na₂CO₃ (0,053 g, 0,498 mmol), acetonitrilo (2 ml) / agua (2 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (5 mg, 0,007 mmol). El vial se tapó y se agitó a 150 °C durante 5 min bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un filtro de jeringa y después se separó mediante una HPLC preparativa en fase inversa mediante el uso de una columna YMC-Pack ODS de 100 x 30 mm de DI (sistema disolvente de MeOH / H₂O / TFA). Las fracciones puras se concentraron a vacío. Después el producto se suspendió en 5 ml de agua, se congeló y se liofilizó para dar el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((R)-1-[5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico, 37 mg en forma de una sal de trifluoruro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,29 (s, 3H), 3,08 - 3,30 (m, 2H), 4,19 (c, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,87 (d, 2H).

6.25. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6(2,2,2-trifluoro-1-[5-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico

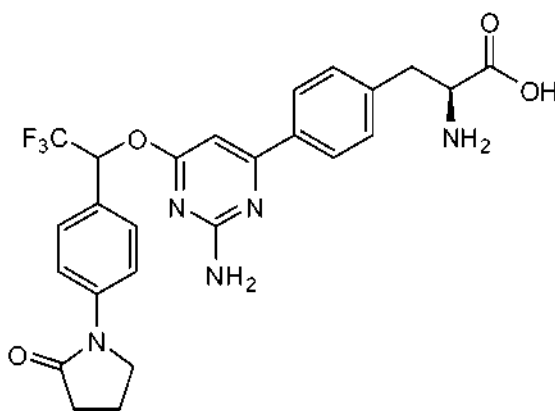


Los compuestos del título se prepararon a partir de R-1-[5-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol, que se preparó mediante el uso de la misma metodología a la descrita anteriormente para el R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol. En particular, se disolvió R-1-[5-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (0,959 g, 3,318 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (8 ml). Se añadió de una vez hidruro de sodio (0,159 g, 3,982 mmol, al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,544 g, 3,318 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante aproximadamente 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se suspendió en acetato de etilo, que se lavó con agua, se secó sobre

MgSO₄ y después se concentró para dar el producto, 1,38 g del monocloruro deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

5 El monocloruro (0,460 g, 1,104 mmol) elaborado anteriormente se añadió a un vial de microondas de 20 ml, que contenía 4-borono-L-fenilalanina (0,277 g, 1,325 mmol), Na₂CO₃ (0,234 g, 2,208 mmol), acetonitrilo (8 ml) / agua (8 ml) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (0,039 g, 0,055 mmol). El vial se tapó y la mezcla se agitó a 150 °C durante 10 minutos bajo radiación de microondas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de un filtro de jeringa y después se separó mediante una HPLC preparativa en fase inversa mediante el uso de una columna YMC-Pack ODS de 100 x 10
10 producto se suspendió en 5 ml de agua, se congeló y se liofilizó para dar 580 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[5-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,40 (s, 3H), 3,29 - 3,46 (m, 2H), 4,38 (c, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,53 - 7,70 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,97 (d, 2H).

15 **6.26. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**

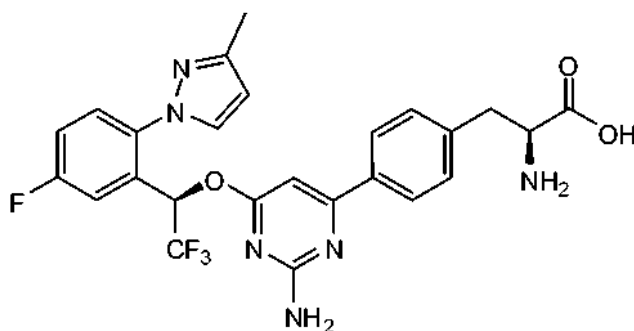


20 Se enfrió 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzaldehído (500 mg, 2,64 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C y se añadió trifluorometil trimetil silano (375 mg, 2,64 mmol). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 0,1 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 h y se agitó adicionalmente hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se añadió HCl 3 N (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y se
25 lavó con NaHCO₃ (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 590 mg del producto deseado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento del 86 %).

30 Se agitó una solución de 4,6-dicloro-pirimidin-2-ilamina (700 mg, 2,69 mmol), NaH (194 mg, 8,07 mmol, 60 %) y 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil)-pirrolidin-2-ona (441 mg, 2,69 mmol) en THF seco (10 ml) a la temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, se eliminó el THF a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) mientras la mezcla se enfriaba a 0 °C. La mezcla se extrajo después con diclorometano (2 x 40 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente dio 498 mg del producto deseado con una pureza del 92 %, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento de 498 mg, 48 %).

35 Se cargó un vial de proceso de Emrys (20 ml) para microondas con 1-(4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-2,2,2-trifluoro-etil)-fenil)-pirrolidin-2-ona (200 mg, 0,51 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (108 mg, 0,51 mmol) y 5 ml de acetonitrilo. A la solución anterior se añadieron 5 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M) seguido de 5 mol % de dicloro-bis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 160 °C durante 7 min con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se
40 evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 4 ml de metanol y se purificó mediante una CL Prep para dar 153 mg de producto (rendimiento 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2,1 (m, 2H), 2,5 (t, 2H), 3,05 - 3,4 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

45 **6.27. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6{(R)-2,2,2-trifluoro-1-[5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**

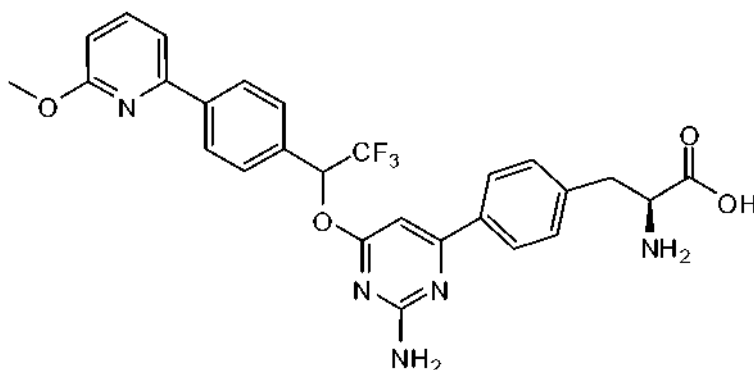


Se recogieron R-1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (4,0 g, 14,65 mmol), 3-metil pirazol (1,56 g, 19,04 mmol), CuI (0,557 g, 2,93 mmol), K₂CO₃ (4,25 g, 30,76 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0,416 g, 2,93 mmol) y tolueno (15 ml) en un tubo precintado de 50 ml y la mezcla resultante se calentó a 130 °C (temperatura del baño de aceite) durante 2 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O (4 x 30 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una cromatografía en columna ISCO mediante el uso de un 5 - 10 % de acetato de etilo en hexano como disolvente para dar 1,75 g de R-2,2,2-trifluoro-1-[5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (Rendimiento: 44 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,35 (s, 3H), 5,0 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,50 (s, 1H).

Se agitó una solución de 4,6-dicloro-pirimidin-2-ilamina (938 mg, 5,72 mmol), NaH (188 mg, 1,5 eq 8,17 mmol, 60 %) y R-2,2,2-trifluoro-1-[5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanol (1,5 g, 1 eq 5,45 mmol) en THF seco (10 ml) a la temperatura ambiente a 50 °C durante una noche. Después de completarse la reacción, el THF se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) para inactivar la reacción. Después la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente dio el producto deseado con una pureza del 92 %, que se usó en la siguiente etapa sin purificación (rendimiento: 85 %).

Se cargó un vial de proceso de Emrys (20 ml) para microondas con cloro-6-R-2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil)-etoxi-pirimidin-2-ilamina (2,18 g, 5,45 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (1,13 g, 5,45 mmol), se añadió carbonato de sodio (1 M 10,90 ml, 2 eq) a la solución anterior seguido de 5 mol % de diclorobis (trifenilfosfina) paladio (II) (191 mg, 0,27 mmol) y 5 ml de acetonitrilo y 5 ml de H₂O. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 160 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en H₂O (10 ml) y se extrajo con éter. La capa de éter se desechó. Después la mayor parte del agua de la fase acuosa se eliminó a vacío, seguido de la adición de 10 ml de metanol. El producto en bruto se purificó mediante una Prep-HPLC para dar 1,163 g (rendimiento 75 %) del producto. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 2,4 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 8,0 (d, 2H).

6.28. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico

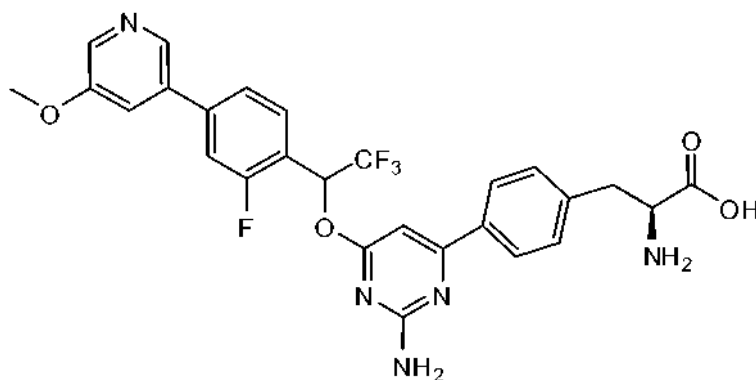


Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (0,1 ml de 1 M en THF) a una solución de 4-(6-metoxi-piridin-2-il)-benzaldehído (213 mg, 1 mmol) y trifluorometil trimetilsilano (0,2 ml, 1,2 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 12 ml de HCl 1 M y se agitó durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 0,25 g de 1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento: 90 %.

Se añadió Cs_2CO_3 (375 mg, 1 mmol) a una solución de 1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (67 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se agitó durante 5 min, después se añadió ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (78 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor para dar 112 mg del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (rendimiento: 88 %).

El producto anterior (112 mg) se añadió a 5 ml de una solución al 30 % de TFA / DCM. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 5 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil] propiónico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,74 (m, 3 H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,86 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,1$ Hz 1H), 4,37 (t, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,5 (m, 2 H).

6.29. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-fluoro-4-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



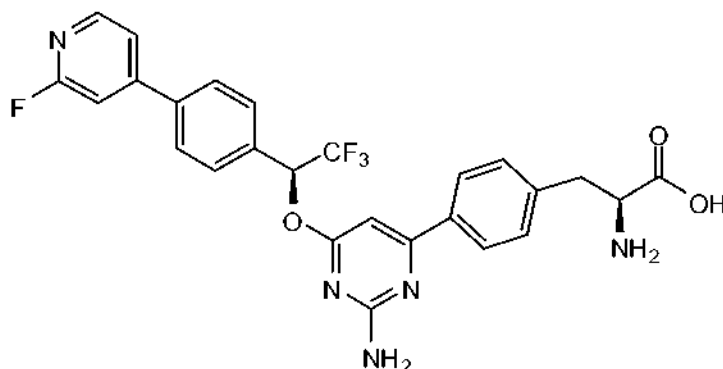
Se añadió TBAF (0,1 ml) a una solución de 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (2,03 g, 10 mmol) y TMSCF_3 (20 ml, 12 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 12 ml de HCl 3 M y se agitó durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 2,4 g de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (rendimiento: 90 %).

Se añadió Cs_2CO_3 (8,45 g, 26 mmol) a la solución de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (1,4 g, 5,2 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro, la mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (2,0 g, 5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor para dar 2,6 g del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-[1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-4-il)fenil]2terc-butoxicarbonilamino-propiónico (rendimiento: 82 %).

Se cargó un vial de microondas (2 ml) con ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-[1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (130 mg, 0,2 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina (70 mg, 0,3 mmol) 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 14 mg (5 mol %) de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y se purificó mediante una HPLC Prep para dar 51 mg del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-fluoro-4-(5-metoxipiridin-3-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico.

El producto anterior (51 mg) se disolvió en 5 ml de una solución al 30 % de TFA / DCM. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una HPLC Prep para dar 17 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-fluoro-4-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,73 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,77 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,16 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,35 (t, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,4 (m, 2 H).

6.30. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{(S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico

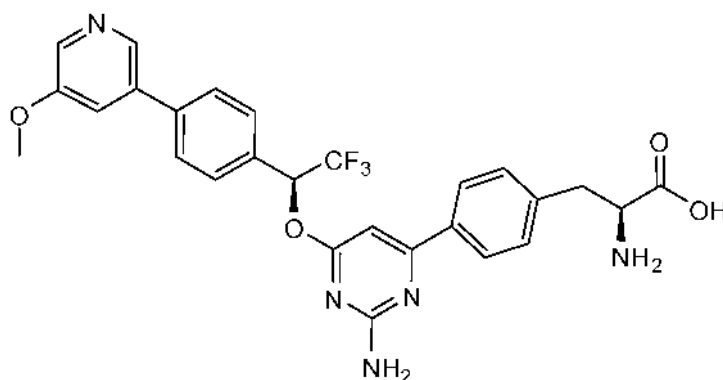


Se añadió Cs_2CO_3 (16,25 g, 50 mmol) a la solución de (S)-1-(4-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (2,55 g, 11,0 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se agitó durante 5 minutos, tras lo cual se añadió ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (3,92 g, 10 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor para dar 5,2 g del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxil]-pirimidin-4-il]-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (rendimiento: 82 %).

Se cargó un vial de microondas (2 ml) con ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-[(S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etoxil]-pirimidin-4-il]-fenil]-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico (139 mg, 0,23 mmol), ácido 2-fluoropiridin-4-borónico (40 mg, 0,27 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 14 mg (5 mol %) de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol. El producto se purificó mediante una HPLC Preparativa para dar 70 mg del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-fenil]-etoxil]-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico.

El producto anterior (70 mg) se disolvió en 5 ml de TFA al 30 % en DCM. La mezcla de reacción se agitó a la t. a. durante una noche. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto que se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 52 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-fenil]-etoxil]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,17 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (m, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,21 (t, 1 H), 3,2 (m, 2 H).

6.31. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etoxil]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico

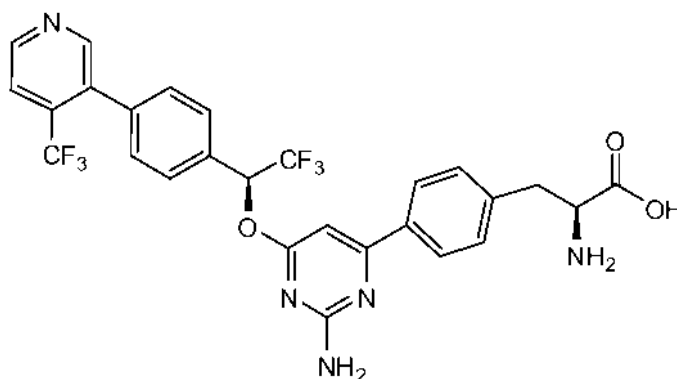


Se cargó un vial de microondas (2 ml) con ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-[(S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxil]-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico (139 mg, 0,23 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (69 mg, 0,27 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 14 mg de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 60 mg del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-(S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etoxil]-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc butoxicarbonilamino-propiónico.

El producto anterior (60 mg) se disolvió en 5 ml de TFA al 30 % en DCM. La mezcla de reacción se agitó a la

temperatura ambiente durante una noche. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto que se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 48 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,54 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 2,7 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,22 (t, 1 H), 3,95 (t, 3 H), 3,25 (m, 2 H).

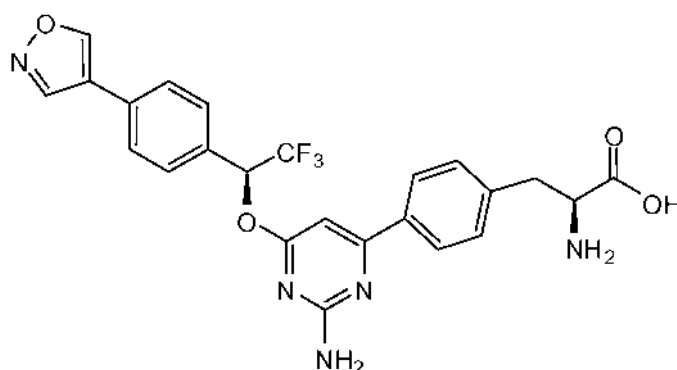
6.32. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



Se cargó un vial de microondas (2 ml) con ácido (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico (139 mg, 0,23 mmol), ácido 4-trifluorometilpiridin-3-borónico (61 mg, 0,3 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 14 mg de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 20 mg del ácido (S)-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-2-terc butoxicarbonilamino-propiónico

El producto anterior (20 mg) se disolvió en 5 ml de TFA al 30 % en DCM. La mezcla de reacción se agitó a la t. a. durante una noche. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto que se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 10 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-fenil]-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,2, 2H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36 (m, 4H), 6,81 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,20 (t, 1 H), 3,22 (m, 2 H).

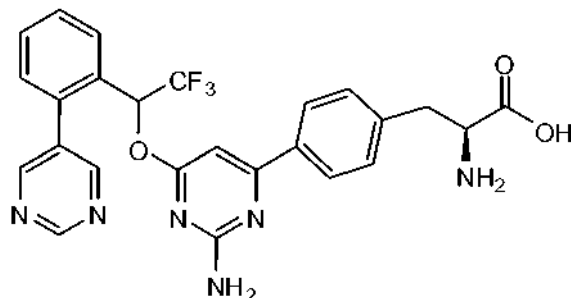
6.33. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isoxazol-4-il-fenil)-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico



Se cargó un vial de microondas (2 ml) con ácido (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico (139 mg, 0,23 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-isoxazol (57,5 mg, 0,3 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 14 mg de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 20 mg del ácido (S)-3-(4-{2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isoxazol-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino propiónico.

El producto anterior (20 mg) se disolvió en 5 ml de TFA al 30 % en DCM. La mezcla se agitó a la t. a. durante una noche. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto, que se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 10 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isoxazol-4-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9,03 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,2, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,22 (m, 2H).

6.34. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-pirimidin-5-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico



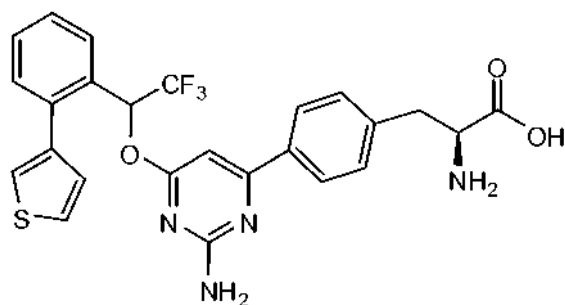
Se cargó un vial de microondas (20 ml) con ácido 2-formilfenilborónico (290 mg, 2,0 mmol), 5-bromo-pirimidina (316 mg, 2,0 mmol) y 8 ml de acetonitrilo. A esta mezcla se añadieron 4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 100 mg de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó para proporcionar un material en bruto, que se purificó mediante una ISCO para dar 220 mg de 2-pirimidin-5-il-benzaldehído.

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 0,1 ml de 1 M en THF) a una solución de 2-pirimidin-5-il-benzaldehído (184 mg, 1 mmol) y trifluorometil trimetilsilano (TMSCF₃, 0,2 ml, 1,2 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató después con 3 ml de HCl 1 M y se agitó durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 0,21 g de 2,2,2-trifluoro-1-(2-pirimidin-5-il-fenil)-etanol (rendimiento: 84 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Se añadió Cs₂CO₃ (325 mg, 1,0 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(2-pirimidin-5-il-fenil)-etanol (72 mg, 0,28 mmol) en 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 20 min, se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (36,7 mg, 0,22 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 110 °C hasta que se completó la reacción. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor para dar 76 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-pirimidin-5-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina en bruto (rendimiento: 92 %).

Se cargó un vial de microondas (2 ml) con el intermedio anterior en bruto (38 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 4 mg, 5 mol % de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 10 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-pirimidin-5-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9,21 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 7,86 (d, J = 8,4, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,2, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,22 (m, 2H).

6.35. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-tiofen-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico



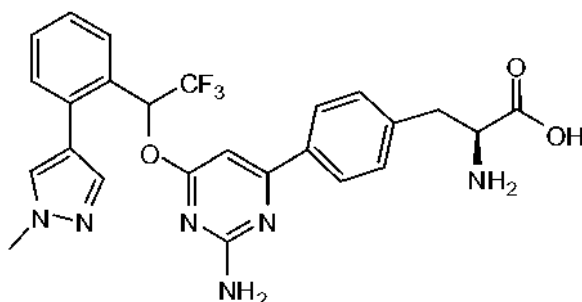
5 Se cargó un vial de microondas (20 ml) con ácido 2-formilfenilborónico (290 mg, 2,0 mmol), 3-bromo-tiopeno (326 mg, 2,0 mmol) y 8 ml de acetonitrilo. A esta mezcla se añadieron 4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 50 mg de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó para proporcionar un material en bruto, que se purificó mediante una ISCO para dar 211 mg de 2-tiopen-3-il-benzaldehído.

10 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 0,1 ml de 1 M en THF) a una solución de 2-tiopen-3-il-benzaldehído (100 mg, 0,53 mmol) y trifluorometil trimetilsilano (0,1 ml, 0,64 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató después con 3 ml de HCl 1 M y se agitó durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 0,12 g de 2,2,2-trifluoro-1-(2-pirimidin-5-il-fenil)-etanol, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación (rendimiento: 89 %).

20 Se añadió Cs₂CO₃ (325 mg, 1,0 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(2-tiopen-3-il-fenil)-etanol (72 mg, 0,28 mmol) en 10 ml de THF anhidro y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (36,7 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C hasta que se completó la reacción. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor para dar 67 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-pirimidin-5-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina (rendimiento: 78 %).

25 Se cargó un vial de microondas (2 ml) con el anterior material en bruto (40 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 5 mol % de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar 11,8 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-tiopen-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,53 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,23 (t, 1 H), 3,25 (m, 2 H).

35 **6.36. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico**



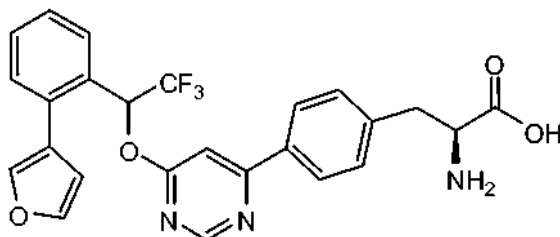
40 Se cargó un vial de microondas (20 ml) con 2-bromo-benzaldehído (208 mg, 1,0 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (222 mg, 1,2 mmol) y 8 ml de acetonitrilo. A esta mezcla se añadieron 2,4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 50 mg de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó para proporcionar un material en bruto que se purificó mediante una ISCO para dar 181 mg de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzaldehído (96 % de rendimiento).

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml de 1 M en THF) a una solución de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzaldehído (100 mg, 0,53 mmol) y trifluorometil trimetilsilano (0,12 ml, 0,6 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató después con 3 ml de HCl 1 M y se agitó durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 0,12 g de 2,2,2-trifluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il-fenil)-etanol], que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación (rendimiento: 89 %).

Se añadió Cs₂CO₃ (325 mg, 1,0 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol (60 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de THF anhidro y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (32 mg, 0,2 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 110 °C hasta que se completó la reacción. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor para proporcionar 70 mg de 4-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etoxi}-pirimidin-2-ilamina (rendimiento: 92 %).

Se cargó un vial de microondas (2 ml) con el material anterior en bruto (38 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 5 mol % de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 5,6 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{2,2,2-trifluoro-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico.

6.37. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-[4-{6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico

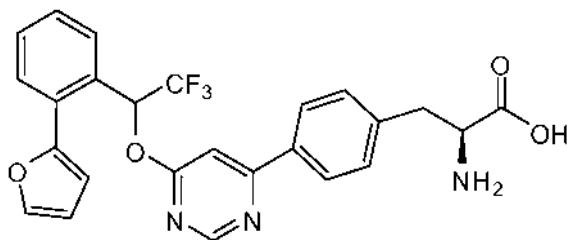


Se cargó un vial de microondas (20 ml) con ácido 2-formilfenil borónico (298 mg, 2,0 mmol), 3-bromo-furano (350 mg, 2,4 mmol) y 8 ml de acetonitrilo. A esta mezcla se añadieron 4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 100 mg de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó para proporcionar un material en bruto que se purificó mediante una ISCO para dar 110 mg de 2-furan-3-il-benzaldehído (30 % de rendimiento).

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml de 1 M en THF) a una solución de 2-furan-3-il-benzaldehído (110 mg, 0,64 mmol) y trifluorometil trimetilsilano (109 mg, 0,78 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se trató después con 3 ml de HCl 1 M y se agitó durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 0,130 g de 2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-3-il-fenil)-etanol, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación (rendimiento: 90 %).

Se añadió NaH al sesenta por ciento (12 mg, 0,3 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-3-il-fenil)-etanol (54 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 20 minutos, tras lo cual se añadió 4,6-dicloro-pirimidina (30 mg, 0,2 mmol). Después, la mezcla se calentó a 70 °C hasta que se completó la reacción. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 5 ml de agua para inactivar la reacción y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor para dar 67 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidina (rendimiento: 94 %).

Se cargó un vial de microondas (2 ml) con el material anterior en bruto (38 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 5 mol % de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y después se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar 6 mg del ácido (S)-2-amino-3-[4-{6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-3-il-fenil)-etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,82 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,46 (m, 6H), 6,82 (m, 1 H), 6,54 (s, 1H), 4,20 (t, 1 H), 3,22 (m, 2 H).

6.38. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-2-il-fenil)-etoxil-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico

5 Se cargó un vial de microondas (20 ml) con ácido 2-formilfenil borónico (298 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-furano (350 mg, 2,4 mmol) y 8 ml de acetonitrilo. A esta mezcla se añadieron 4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 100 mg de diclorobis-(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó para proporcionar un material en bruto, que se purificó mediante una ISCO para dar 123 mg de 2-furan-2-il-benzaldehído (34 % de rendimiento).

15 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml de 1 M en THF) a una solución de 2-furan-2-il-benzaldehído (123 mg, 0,71 mmol) y trifluorometil trimetilsilano (120 mg, 0,86 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 3 ml de HCl 1 M y se agitó durante una noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 0,150 g de 2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-3-il-fenil) etanol, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación (rendimiento: 90 %).

20 Se añadió NaH al sesenta por ciento (12 mg, 0,3 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-2-il-fenil) etanol (55 mg, 0,2 mmol) en 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 20 minutos, tras lo cual se añadió 4,6-dicloro-pirimidina (29 mg, 0,2 mmol). Después, la mezcla se calentó a 110 °C hasta que se completó la reacción. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante un rotavapor para dar 60 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-2-il-fenil)-etoxil]-pirimidina (rendimiento 80 %).

30 Se cargó un vial de microondas (2 ml) con el material anterior en bruto (60 mg, 0,2 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (62 mg, 0,3 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,6 ml de agua. A esta mezcla se añadieron 0,4 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M), seguido de 5 mol % de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y se purificó mediante una HPLC preparativa para dar 6 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-{6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-furan-2-il-fenil)-etoxil]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,66 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (m, 2 H), 7,54 (m, 6H), 6,86 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,66 (m, 1H), 4,20 (t, 1 H), 3,22 (m, 2 H).

6.39. Compuestos adicionales

Los compuestos adicionales preparados mediante el uso de métodos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento se enumeran a continuación:

Compuesto	CLEM (M + 1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(piridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	510	A --
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(2-metilpiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	524	A --
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metilfiofen-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	529	A --
ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)fenil)-2-aminopropanoico	499	A (2,86)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(furan-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	499	A --
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(piridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	512	A (1,36)
ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)fenil)-2-aminopropanoico	500	A (2,17)

Compuesto	CLEM (M + 1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(furan-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	499	A --
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(furan-2-il)-3-metoxifenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	529	A (3,32)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(furan-2-il)fenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil) propanoico	484	E --
ácido (2S)-3-(4-(5-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)fenil)-2-aminopropanoico	484	E --
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4,5-dimetoxi-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	559	E (2,86)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	513	A (2,30)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(5-metiltiofen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	529	A --
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	570	A --
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-(tiofen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	533	A (1,61)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-(tiofen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	518	A (1,65)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-(tiofen-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	518	A (3,76)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-(4-metiltiofen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	532	A (3,88)
(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	528	A (2,96)
ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)fenil)-2-aminopropanoico	499	A (2,07)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(tiofen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	500	A (3,74)
(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	511	A (2,67)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	531	A (1,55)
(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	524	A (2,28)
ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-aminopropanoico	485	A (1,24)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(piperidin-1-il)metil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	530	B (3,00)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	542	A (2,42)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-(6-cloropiridazin-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	545	A (3,33)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-(4-terc-butiltiazol-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	572	A (1,82)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)bifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	619	A (3,54)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(5-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil) propanoico	547	A (3,20)

6.40. *Ensayos de inhibición in vitro*

5 Se generaron la TPH1 humana, la TPH2, la hidroxilasa de tirosina (TH) y la hidroxilasa de fenilalanina (PH) mediante el uso de genes que tienen los siguientes números de registro, respectivamente: X52836, AY098914, X05290 y U49897.

10 Se clonó la secuencia codificante completa de la TPH1 humana en el vector de expresión bacteriano pET24 (Novagen, Madison, WI, Estados Unidos). Se inoculó una única colonia de células BL21 (DE3) portadoras del vector de expresión en 50 ml de medio de caldo L (LB)-kanamicina y se cultivaron a 37 °C durante una noche con agitación. Después se transfirió la mitad del cultivo (25 ml) a 3 l de medio que contenía un 1,5 % de extracto de

levadura, un 2 % de Bacto Peptone, triptófano 0,1 mM, sulfato de amonio ferroso 0,1 mM y tampón de fosfato 50 mM (a pH 7,0) y se cultivó hasta una $DO_{600} = 6$ a 37 °C con un complemento de oxígeno al 40 %, el pH mantenido a 7,0 y la adición de glucosa. La expresión de la TPH1 se indujo con D-lactosa al 15 % durante un periodo de 10 horas a 25 °C. Las células se centrifugaron y se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS).

5 La TPH1 se purificó mediante una cromatografía de afinidad basada en su unión a la pterina. El sedimento de células se resuspendió en un tampón de lisis (100 ml / 20 g) que contenía 50 mM Tris-Cl, a pH 7,6, NaCl 0,5 M, Tween-20 al 0,1 %, EDTA 2 mM, DTT 5 mM, una mezcla inhibidora de la proteasa (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, Estados Unidos) y fluoruro de fenilmetansulfonilo 1 mM (PMSF) y las células se lisaron con un microfluidificador. El lisado se centrifugó y el sobrenadante se cargó en una columna de sefarosa acoplada a pterina 4B que se había equilibrado con un tampón que contenía Tris 50 mM, a pH 8,0, NaCl 2 M, Tween-20 al 0,1 %, EDTA 0,5 mM y DTT 2 mM. La columna se lavó con 50 ml de este tampón y la TPH1 se eluyó con un tampón que contenía NaHCO_3 30 mM, a pH 10,5, NaCl 0,5 M, Tween-20 al 0,1 %, EDTA 0,5 mM, DTT 2 mM y glicerol al 10 %. La enzima eluida fue neutralizada inmediatamente con KH_2PO_4 200 mM, a pH 7,0, NaCl 0,5 M, DTT 20 mM, EDTA 0,5 mM y glicerol al 10 % y se almacenó a -80 °C.

20 La hidroxilasa de triptófano humana de tipo II (TPH2), la hidroxilasa de tirosina (TH) y la hidroxilasa de fenilalanina (PAH) fueron expresadas y purificadas esencialmente de la misma forma, excepto porque las células se complementaron con tirosina para la TH y con fenilalanina para la PAH durante el cultivo.

25 Las actividades de la TPH1 y de la TPH2 se midieron en una mezcla de reacción que contenía ácido 4-morfolinpropansulfónico 50 mM (MOPS), a pH 7,0, triptófano 60 μM , sulfato de amonio 100 mM, sulfato de amonio ferroso 100 μM , tris(2-carboxietil) fosfina (TCEP) 0,5 mM, 6-metil tetrahidropterina 0,3 mM, 0,05 mg/ml de catalasa y DTT 0,9 mM. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de la TPH1 a una concentración final de 7,5 nM. La velocidad inicial de las reacciones se determinó mediante el seguimiento del cambio en la fluorescencia a 360 nm (longitud de onda de excitación = 300 nm). La inhibición de la TPH1 y de la TPH2 se determinó mediante la medición de sus actividades a diversas concentraciones del compuesto, y la potencia de un compuesto dado se calculó mediante el uso de la ecuación:

$$v = b + \frac{v_0 - b}{1 + \left(\frac{[C]}{I_{c50}} \right)^D}$$

30 en la que v es la velocidad inicial a una concentración dada de compuesto C , v_0 es la v cuando $C = 0$, b es la señal de fondo, D es la pendiente, que es aproximadamente igual a 1, e I_{c50} es la concentración del compuesto que inhibe la mitad de la actividad máxima de la enzima.

35 Las actividades de la TH y de la PAH humana se determinaron mediante la medición de la cantidad de $^3\text{H}_2\text{O}$ generada mediante el uso de L-[3,4- ^3H]-tirosina y L-[4- ^3H]-fenilalanina, respectivamente. La enzima (100 nM) se incubó en primer lugar con su sustrato a 0,1 mM durante aproximadamente 10 minutos y se añadió a la mezcla de reacción que contenía MOPS 50 mM, a pH 7,2, sulfato de amonio 100 mM, Tween-20 al 0,05 %, TCEP 1,5 mM, sulfato de amonio ferroso 100 μM , tirosina o fenilalanina 0,1 mM, 6-metil tetrahidropterina 0,2 mM, 0,05 mg/ml de catalasa y DTT 2 mM. Las reacciones se dejaron proceder durante 10 - 15 minutos y se detuvieron mediante la adición de HCl 2 M. Después las mezclas se filtraron a través de carbón vegetal activado y se determinó la radioactividad del filtrado mediante un recuento de centelleo. Las actividades de los compuestos sobre la TH y la PAH se determinaron mediante el uso de este ensayo, y se calcularon de la misma forma que con la TPH1 y la TPH2.

6.41. Ensayos de inhibición basados en células

50 Se usaron dos tipos de líneas celulares para el cribado: la RBL2H3 es una línea celular de mastocitoma de rata que contiene la TPH1 y crea espontáneamente 5-hidroxitriptamina (5HT); la BON es una línea celular carcinoide humana que contiene la TPH1 y crea 5-hidroxitriptófano (5HTP). Los CBAs se llevaron a cabo en un formato de placa de 96 pocillos. La fase móvil usada en la HPLC contenía un 97 % de acetato de sodio 100 mM, a pH 3,5 y un 3 % de acetonitrilo. Se usó una columna Waters C18 (de 4,6 x 50 mm) con una HPLC Waters (modelo 2795). Se usó un fluorímetro multicanal (modelo 2475) para monitorizar el caudal mediante el establecimiento de 280 nm como la longitud de onda de excitación y de 360 nm como la longitud de onda de emisión.

60 RBL CBA: las células se cultivaron en medio completo (que contenía un 5 % de suero bovino) durante 3 - 4 horas para permitir que las células se adhirieran a los pocillos de las placas (7K célula/pocillo). Después se añadieron los compuestos a cada pocillo en el intervalo de concentración de entre 0,016 μM y 11,36 μM . Los controles eran células en medio completo sin ningún compuesto presente. Las células se recogieron después de 3 días de incubación a 37 °C. Las células eran confluentes a > 95 % sin ningún compuesto presente. Se retiraron los medios de la placa y las células se lisaron con un volumen igual de NaOH 0,1 N. Una gran porción del lisado celular se trató

mezclándolo con un volumen igual de TCA 1 M y después se filtró a través de fibra de vidrio. Los filtrados se cargaron en una HPLC de fase inversa para el análisis de las concentraciones de 5HT. También se tomó una pequeña porción del lisado celular para la medición de la concentración proteica de las células, que refleja la citotoxicidad de los compuestos a la concentración usada. La concentración de proteínas se midió mediante el uso del método BCA.

El nivel promedio de 5HT en las células sin compuesto tratadas se usó como el valor máximo en la derivación de la CI_{50} de acuerdo con la ecuación proporcionada anteriormente. El valor mínimo de la 5HT se establece bien a 0 o bien a partir de las células que son tratadas con la mayor concentración del compuesto si un compuesto no es citotóxico a esa concentración.

BON CBA: las células se cultivaron en un volumen igual de DMEM y F12K con un 5 % de suero bovino durante 3 - 4 horas (20K célula/pocillo) y el compuesto se añadió a un intervalo de concentración de entre 0,07 μ M y 50 μ M. Las células se incubaron a 37 °C durante una noche. Después se tomaron 50 μ M del sobrenadante del cultivo para una medición de la 5HTP. El sobrenadante se mezcló con un volumen igual de TCA 1 M, después se filtró a través de fibra de vidrio. El filtrado se cargó en una HPLC de fase inversa para la medición de la concentración de 5HTP. La viabilidad celular se midió mediante el tratamiento del resto de las células con Promega Celltiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay. La potencia del compuesto se calculó después de la misma forma que en el RBL CBA.

6.42. Efectos *in vivo*

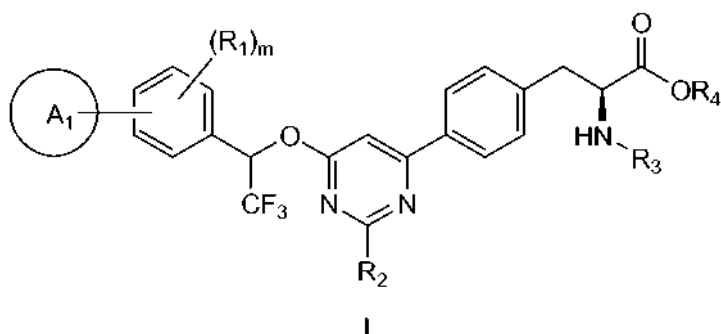
Los efectos *in vivo* del compuesto se determinaron formulándolos para proporcionar soluciones, que después fueron administradas por vía oral. En general, a ratones C57 albino machos de 14 semanas de edad se les administraron una vez al día mediante una sonda oral 5 - 10 ml/kg durante cuatro días consecutivos. Cinco horas después de la última dosis, los animales fueron rápidamente sacrificados. Cada animal fue anestesiado mediante el uso de isoflurano, se extrajo sangre mediante el método de punción cardíaca mediante el uso de jeringas de 1 ml y de agujas de calibre 25 5/8, se pusieron 250 μ l de sangre en tubos que contenían EDTA capiject que se mantuvieron en una rotación suave. Después el animal fue decapitado, se extrajo el cerebro completo y se ultracongeló, el yeyuno, el íleo y el colon fueron limpiados de grasa y el contenido de la luz se ultracongeló. La 5-HT se extrajo a partir de la sangre o de los tejidos y se midió mediante una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) equipada con un detector de fluorescencia en línea. Se tomaron muestras sanguíneas para el análisis de exposición. Todos los estudios con animales se llevaron a cabo con los protocolos aprobados por The Institutional Animal Care and Use Committee.

La Figura 1 muestra el efecto dependiente de la dosis de un compuesto de la invención sobre los niveles de la 5-HT en ratones.

Todas las publicaciones (por ejemplo, las patentes y las solicitudes de patente) divulgadas anteriormente se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A_1 es un heterociclo opcionalmente sustituido;

cada R_1 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ;

10 R_2 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ;

R_3 es hidrógeno, $C(O)R_A$, $C(O)OR_A$ o alquilo C_{1-4} ;

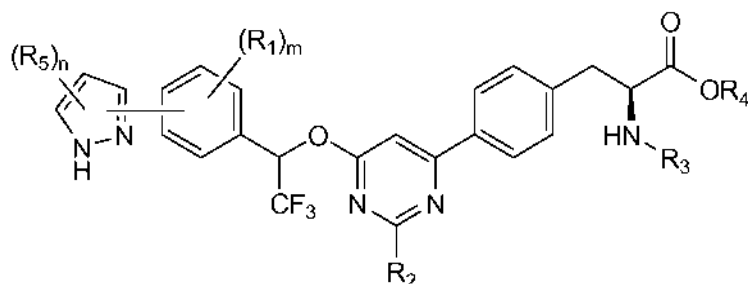
R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_A es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R_B es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

15 cada R_C es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y
m es 1 - 4.

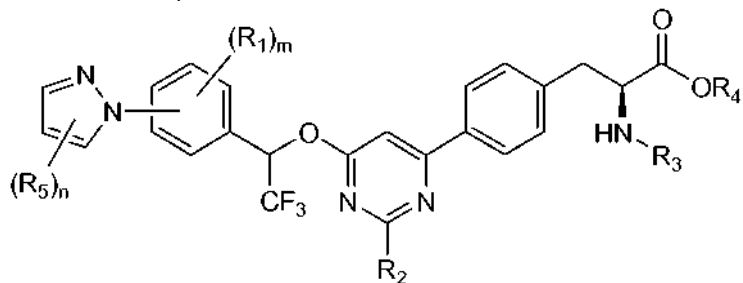
2. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



20 en la que:

cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y
n es 1 - 3.

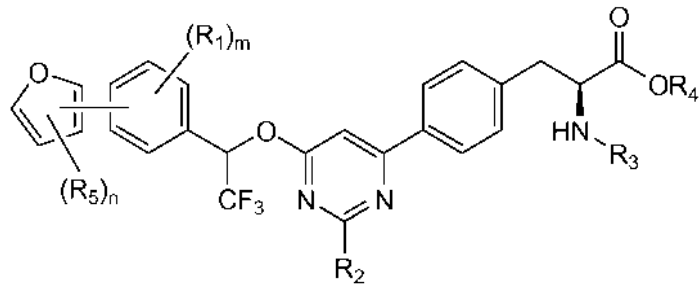
25 3. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



en la que:

30 cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y
n es 1 - 3.

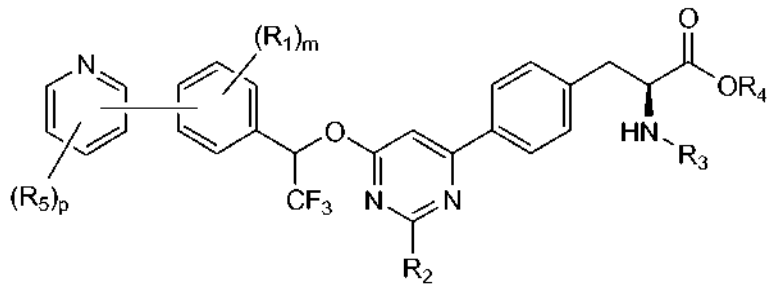
4. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



en la que:

5 cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y n es 1 - 3.

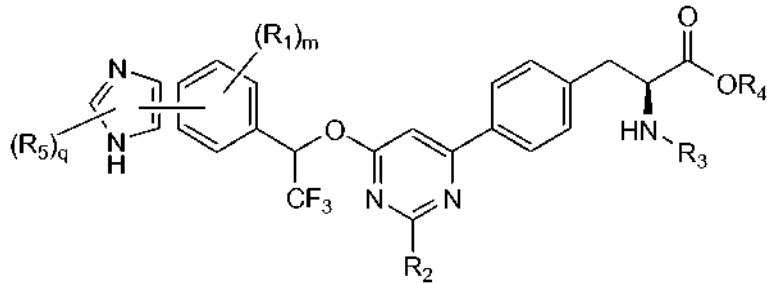
5. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



10 en la que:

cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y p es 1 - 4.

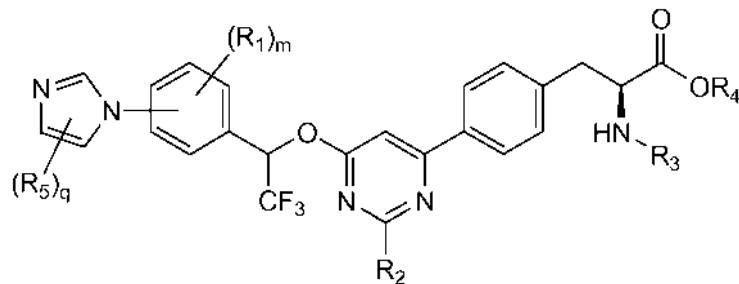
15 6. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



en la que:

20 cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y q es 1 - 2.

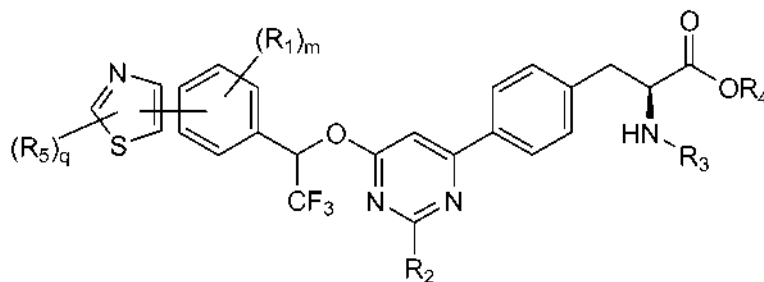
7. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



25 en la que:

cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y q es 1 - 2.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



en la que:

- 5 cada R_5 es independientemente halógeno, hidrógeno, $C(O)R_A$, OR_A , $NR_B R_C$, $S(O_2)R_A$ o alquilo C_{1-4} ; y q es 1 - 2.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que R_1 es hidrógeno o halógeno.
- 10 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que R_2 es hidrógeno o amino.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
- 15 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 - 8, en el que R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .
14. El compuesto de la reivindicación 1, que es el ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-ilo)fenil) propanoico o el etil éster del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxil-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico.
- 20 15. El compuesto de la reivindicación 1, que es el ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico o el etil éster del ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-{R-1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi}-pirimidin-4-il)-fenil]-propiónico.
- 25 16. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 17. Un compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 15, o una composición de la reivindicación 16, para su uso como un medicamento en el tratamiento, la prevención o el abordaje de una enfermedad o de un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste en crisis carcinoide, síndrome carcinoide, enfermedad de Crohn, enfermedad o trastornos cardiovasculares o pulmonares, síndrome de intestino irritable, esclerodermia, síndrome serotoninérgico y colitis ulcerosa.

EFFECTO DEL COMPUESTO SOBRE LA 5-HT EN YEYUNO DE RATÓN

