



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 310 406**

⑤1 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **06726601 .5**
⑨6 Fecha de presentación : **31.03.2006**
⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1869032**
⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

⑤4 Título: **Derivados de pirimidina para uso como agentes anticancerosos.**

③0 Prioridad: **05.04.2005 GB 0506883**
21.12.2005 GB 0525953

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.01.2009

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.01.2009

⑦3 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

⑦2 Inventor/es: **Thomas, Andrew Peter y**
Nowak, Thorsten

⑦4 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 310 406 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina para uso como agentes anticancerosos.

5 La invención se refiere a ciertos derivados novedosos de pirimidina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que poseen actividad antitumoral y de acuerdo con esto son útiles en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento del cuerpo humano o de un animal. La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de los derivados de pirimidina, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la preparación de medicamentos para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad con tumores sólidos en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

10 El eje factor de crecimiento de tipo insulina (IGF, por sus siglas en inglés) consiste en ligandos, receptores, proteínas de unión y proteasas. Los dos ligandos, IGF-I e IGF-II, son péptidos mitogénicos que producen señal por interacción con el receptor del factor de crecimiento del tipo insulina de tipo 1 (IGF-1R), un receptor de la superficie celular hetero-tetramérico. La unión de cualquier ligando estimula la activación de un dominio de tirosina cinasa en la región intracelular de la cadena β y da como resultado la fosforilación de diversos restos de tirosina dando como resultado la obtención y activación de diversas moléculas de señalización. Se ha demostrado que el dominio intracelular transmite señales para mitogénesis, supervivencia, transformación y diferenciación en células. La estructura y la función del IGF-1R han sido revisadas por Adams *et al* (Cellular and Molecular Life Science, 57, 1.050-1.093, 2.000). El IGF-II (también denominado receptor de manosa 6-fosfato) no presenta dicho dominio de cinasa y no produce señal de mitogénesis pero puede actuar regulando la disponibilidad de ligando en la superficie celular, contrarrestando el efecto del IGF-1R. La disponibilidad de control de las proteínas de unión al IGF (IGFBP, por sus siglas en inglés) de la circulación de IGF y la liberación de IGF de éstas puede estar mediada por escisión proteolítica. Estos otros componentes del eje IGF han sido revisados por Collett-Solberg y Cohen (Endocrine, 12, 121-136, 2.000).

25 Hay considerables pruebas que relacionan la señalización del IGF con la transformación celular y el comienzo y la evolución de los tumores. Se ha identificado el IGF como el principal factor de supervivencia que protege de la muerte celular inducida por oncogenes (Harrington *et al*, EMBO J, 13, 3.286-3.295, 1.994). Se ha demostrado que las células que carecen de IGF-1R son resistentes a la transformación por diversos oncogenes diferentes (incluyendo antígeno SV40T y ras) que transforman eficazmente las correspondientes células de cepa natural (Sell *et al.*, Mol. Cell Biol., 14, 3.604-12, 1.994). Se ha descrito la regulación hacia arriba de componentes del eje IGF en diversas líneas celulares y tejidos tumorales, en particular tumores de mama (Surmacz, Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia, 5, 95-105, 2.000), próstata (Djavan *et al*, World J. Urol., 19, 225-233, 2.001 y O'Brien *et al*, Urology, 58, 1-7, 2.001) y colon (Guo *et al*, Gastroenterology, 102, 1.101-1.108, 1.992). A la inversa, se ha implicado IGF-II como un supresor de tumores y se elimina en algunos tumores malignos (DaCosta *et al*, Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia, 5, 85-94, 2.000). Hay un número creciente de estudios epidemiológicos que relacionan el IGF circulante incrementado (o relación incrementada de IGF-I a IGFBP3) con riesgo de cáncer (Yu y Rohan, J. Natl. Cancer Inst., 92, 1.472-1.489, 2.000). Los modelos de ratones transgénicos también implican señalización de IGF en el comienzo de la proliferación celular tumoral (Lamm y Christofori, Cancer Res. 58, 801-807, 1.998, Foster *et al*, Cancer Metas. Rev., 17, 317-324, 1.998 y DiGiovanni *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci., 97, 3.455-3.460, 2.000).

Diversas estrategias *in vitro* e *in vivo* han proporcionado la prueba principal de que la inhibición de señalización de IGF-1R invierte el fenotipo transformado e inhibe el crecimiento celular tumoral. Éstas incluyen neutralizar los anticuerpos (Kalebic *et al* Cancer Res., 54, 5.531-5.534, 1.994), oligonucleótidos antisentido (Resnicoff *et al*, Cancer Res., 54, 2.218-2.222, 1.994), oligonucleótidos formadores de triple hélice (Rinninsland *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 5.854-5.859, 1.997), ARNm antisentido (Nakamura *et al*, Cancer Res., 60, 760-765, 2.000) y receptores negativos dominantes (D'Ambrosio *et al.*, Cancer Res., 56, 4.013-4.020, 1.996). Los oligonucleótidos antisentido han demostrado que la inhibición de la expresión de IGF-1R da como resultado la inducción de muerte celular programada en células *in vivo* (Resnicoff *et al*, Cancer Res., 55, 2.463-2.469, 1.995) y se han llevado al hombre (Resnicoff *et al*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 40 Abs 4.816, 1.999). Sin embargo, ninguna de estas propuestas es atractiva en particular para el tratamiento de una enfermedad con tumores sólidos, principal.

Puesto que la señalización de IGF incrementada está implicada en el crecimiento y la supervivencia de células tumorales y bloquear la función de IGF-1R puede invertir esto, la inhibición del dominio de la tirosina cinasa de IGF-1R es un tratamiento apropiado por el que tratar el cáncer. Estudios *in vitro* e *in vivo* con el uso de variantes de IGF-1R negativas dominantes soportan esto. En particular, una mutación puntual en el sitio de unión de ATP que bloquee la actividad de la tirosina cinasa del receptor, se ha demostrado eficaz en la prevención de crecimiento celular de tumores (Kulik *et al*, Mol. Cell. Biol., 17, 1.595-1.606, 1.997). Varias partes de las pruebas implican que las células normales son menos susceptibles de muerte celular programada causada por inhibición de señalización de IGF, indicando que es posible un margen terapéutico con dicho tratamiento (Baserga, Trends Biotechnol., 14, 150-2, 1.996).

Hay pocos informes de inhibidores de tirosina cinasa de IGF-1R selectivos. Parrizas *et al.* describen tirfostinas que presentan alguna eficacia *in vitro* e *in vivo* (Parrizas *et al.*, Endocrinology, 138:1.427-33 (1.997)). Estos compuestos presentaron potencia y selectividad moderadas sobre el receptor de insulina. Telik Inc. han descrito heteroaril-arilureas con selectividad sobre receptores de insulina pero la potencia contra células tumorales *in vitro* es aún moderada (Solicitud de Patente Internacional PCT Publicada N°. WO 00/35.455). Novartis han descrito un compuesto de pirazolopirimidina (conocido como NVP-AEW541), que se indica que inhibe la tirosina cinasa de IGF-1R (Garcia-Echeverria *et*

ES 2 310 406 T3

al., Cancer Cell, 5:231-39 (2.004)). Axelar han descrito derivados de podofilotoxina como inhibidores específicos de tirosina cinasa de IGFR (Vasilcanu *et al.*, Oncogene, 23: 7.854-62 (2.004)) y Aventis han descrito derivados cíclicos de urea y su uso como inhibidores de tirosina cinasa de IGF-1R (patente internacional WO 2004/070050).

5 Adicionalmente, se indica que diversos anticuerpos anti-IGFR bloquean la señalización del receptor y muestran inhibición de crecimiento tumoral en modelos animales (Cohen *et al.*, Clin. Canc. Res., 11: 2.063-73 (2.005); Burtrum *et al.*, Canc. Res., 63: 8.912-21 (2.003); Goetsch *et al.*, Int. J. Cancer, 113: 316-28 (2.005) y Maloney *et al.*, Canc. Res., 63: 5.073-83 (2.003)).

10 Se describen derivados de pirimidina sustituidos en las posiciones 2 y 4 por un grupo amino sustituido con actividad inhibidora de tirosina cinasa de IGF-1R, en la patente internacional WO 03/048133. No se describen compuestos en que el átomo de nitrógeno del sustituyente de amino forme parte de un anillo heterocíclico.

15 La patente europea EP1345925 describe que ciertos derivados de pirimidina sustituida de pirazolil-amino presentan actividad inhibidora de la proteína cinasa, especialmente como inhibidores de Aurora-2 y glicógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3, por sus siglas en inglés) y son útiles para tratar enfermedades tales como el cáncer, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos descritos presentan un sustituyente amino sustituido en la posición 2 del anillo de pirimidina pero no hay de nuevo descripción de compuestos en que el átomo de nitrógeno del sustituyente amino forme parte de un anillo heterocíclico.

20 Se describen genéricamente derivados de pirimidina sustituidos de pirazolil-amino con actividad inhibidora de Aurora-2 y glicógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3) en que la posición 2 del anillo de pirimidina está sustituido por un anillo heterocíclico unido a N, en las patentes internacionales WO 02/22601, WO 02/22602, WO 02/22603, WO 02/22604, WO 02/22605, WO 02/22606, WO 02/22607 y WO 02/22608. No hay descripción de un compuesto en
25 que el anillo heterocíclico unido a N esté él mismo sustituido por un grupo isoxazolilo, grupo isoxazolilo que está sustituido por un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, sustituido.

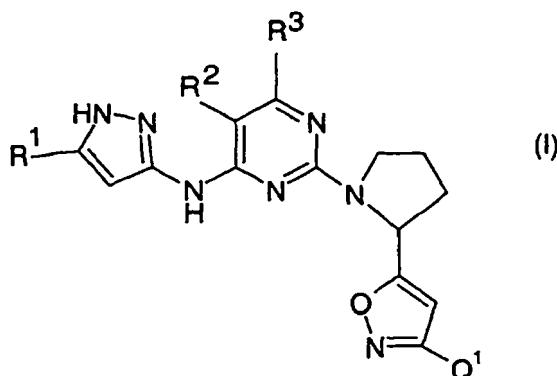
La patente internacional WO 01/60816 describe que ciertos derivados de pirimidina sustituidos presentan actividad inhibidora de la proteína cinasa. No hay descripción en la patente internacional WO 01/60816 de derivados de
30 pirimidina con un sustituyente pirazolil-amino en la posición 4 en el anillo de pirimidina y un anillo de pirrolidina unido a N en la posición 2 en el anillo de pirimidina.

También se describen derivados sustituidos de pirimidina en las patentes internacionales WO 00/39101, WO 2004/056786, WO 2004/080980 y WO 2004/048365, pero ninguno de estos documentos describe derivados de pi-
35 rimidina con un anillo de pirrolidina unido a N en la posición 2 en el anillo de pirimidina, anillo de pirrolidina que está sustituido por un grupo isoxazolilo, grupo isoxazolilo que está sustituido por un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, sustituido.

La patente internacional WO 2005/040159 (solicitud de patente internacional número PCT/GB2004/004307) des-
40 cribe ciertos derivados de pirimidina y su uso en la modulación de la actividad del receptor de factor 1 de crecimiento de tipo insulina.

Ahora hemos encontrado que cierto grupo seleccionado de compuestos de pirimidina que contienen un grupo 2-
45 (isoxazol-5-il)pirrolidin-1-ilo, en la posición 2, en el anillo de pirimidina, en el que el anillo de isoxazol está sustituido por un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, sustituido, poseen potente actividad antitumoral. Sin desear implicar que los compuestos descritos en la presente invención poseen actividad farmacológica sólo debido a un efecto en un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto anti-tumor por inhibición de la actividad de tirosina cinasa de IGF-1R.

50 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



ES 2 310 406 T3

en el que:

R¹ se selecciona de: metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R³ se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo y halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, [cicloalquil (C3-C8)]amino, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b}, -SR^{3a} o -N(R^{3c})C(O)R^{3a}, en los que R^{3a} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6), R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y R^{3c} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6)

o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]silo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfinilo, alcanilo (C1-C6), un grupo alcanilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e}, en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano;

Q¹ es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre

y en el que Q¹ está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de cuyos grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C1-C4), halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), oxo, halógeno, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil (C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, -S(O)_nalquilo (C1-C6), -C(O)NR⁶R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹, en los que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico saturado y n es 0, 1 ó 2

y en el que cualquier anillo monocíclico saturado soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:

5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-6-metil-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina o

S-6-morfolino-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente en el que:

R¹ se selecciona de: metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R³ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo y halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, [cicloalquil (C3-C8)]amino, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b}, -SR^{3a} o -N(R^{3c})C(O)R^{3a}, en los que R^{3a} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6), R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y R^{3c} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6)

o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]sililo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfino, alcanilo (C1-C6),

ES 2 310 406 T3

un grupo alcanoilamino $-N(R^{3d})C(O)R^{3e}$ en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano;

Q^1 es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre

y en el que Q^1 está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de cuyos grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil (C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, $-S(O)_n$ alquilo (C1-C6), $-C(O)NR^6R^7$ y $-SO_2NR^8R^9$, en los que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R^4 y R^5 o R^6 y R^7 o R^8 y R^9 , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico saturado y n es 0, 1 ó 2

y en el que cualquier anillo monocíclico saturado soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como se definió anteriormente, siempre que cuando Q^1 lleve un sustituyente en una posición orto con respecto al punto de unión del anillo Q^1 al grupo isoxazolilo, el sustituyente no sea hidroxilo o metoxi.

Según un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como se definió anteriormente, siempre que el sustituyente en Q^1 no sea hidroxilo o metoxi.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique de otro modo, la terminología “alquilo” cuando se usa sola o en asociación, incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, tales como propilo, isopropilo y terc-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como “propilo” son específicas de la versión de cadena lineal sólo y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada, individuales, tales como “isopropilo” son específicas de la versión de cadena ramificada sólo. Un grupo alquilo (C1-C6) tiene de uno a seis átomos de carbono incluyendo: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. Se entenderá de acuerdo con esto que las referencias a “alquilo (C1-C4)” significan un resto alquílico de cadena lineal o ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

Se aplica un convenio análogo a otras terminologías genéricas, por ejemplo, se entenderá que las terminologías “alcoxi (C1-C6)” y “alcoxi (C1-C4)”, cuando se usen solas o en asociación, se refieren a grupos de cadena lineal o ramificada con uno a seis o de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente e incluyen grupos tales como: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

Un grupo “alqueno (C2-C6)” incluye grupos alqueno tanto de cadena lineal como de cadena ramificada con dos a seis átomos de carbono, tales como: vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo. Similarmente, un grupo “alquino (C2-C6)” incluye grupos alquino tanto de cadena lineal como de cadena ramificada con dos a seis átomos de carbono, tales como: etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo.

La terminología “cicloalquilo (C3-C8)”, cuando se usa sola o en asociación, se refiere a un resto alicíclico saturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se entenderá de acuerdo con esto que las referencias a “cicloalquilo (C3-C6)” significan un resto alicíclico saturado que tiene de tres a seis átomos de carbono, ejemplos representativos de las cuales se enumeraron anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, la terminología “halógeno” incluye: flúor, cloro, bromo y yodo.

La terminología “opcionalmente sustituido” se usa en la presente memoria para indicar sustitución opcional por el grupo o grupos especificados en cualquier posición disponible adecuada.

Un “heteroátomo” es un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. En el caso de que los anillos incluyan átomos de nitrógeno, pueden estar sustituidos cuando sea necesario para satisfacer los requerimientos de enlace del nitrógeno o pueden estar unidos al resto de la estructura mediante el átomo de nitrógeno. Los átomos de nitrógeno también pueden estar en forma de N-óxidos. Los átomos de azufre pueden estar en forma de S, S(O) o SO₂.

Valores adecuados para los radicales genéricos citados anteriormente, incluyen los señalados a continuación.

Un valor adecuado para un sustituyente en R^3 cuando es un “anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre” es un anillo carbocíclico que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos (esto es, un anillo alicíclico con átomos de carbono del anillo sólo) o un anillo heterocíclico que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de los que al menos uno es un

ES 2 310 406 T3

heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando el “anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre” es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico contiene de manera adecuada de uno a cuatro (por ejemplo, de uno a tres o uno o dos) heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique de otro modo, el anillo heterocíclico puede estar unido a carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos carbocíclicos de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclicos, saturados, incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de anillos heterocíclicos de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclicos, saturados, incluyen: oxiranilo, azetidínilo, dioxanilo, trioxanilo, oxepanilo, ditianilo, tritiano, oxatiano, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y piperazinilo (en particular azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y piperazinilo). Un anillo heterocíclico saturado que soporta 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo puede ser, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor adecuado para R^{3b} cuando es un “anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre” es un anillo heterocíclico que contiene cuatro, cinco o seis átomos de anillo, ejemplos representativos del cual se enumeraron anteriormente.

Un valor adecuado para R³ cuando es un “anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre” es un anillo heterocíclico que contiene cinco o seis átomos de anillo, ejemplos representativos del cual se enumeraron a continuación.

Un valor adecuado para Q¹, el “anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre”, es un anillo monocíclico, aromático, completamente insaturado, que contiene cinco o seis átomos de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo que puede estar, a menos que se especifique de otro modo, unido a carbono o nitrógeno. En particular, el anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, puede contener de uno a cuatro (por ejemplo, de uno a tres o uno o dos) heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de dichos anillos heteroaromáticos incluyen: piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tienilo.

En el caso de que R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹ formen un anillo heterocíclico saturado, el único heteroátomo presente es el átomo de nitrógeno al que están unidos R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹. El anillo heterocíclico saturado es preferiblemente un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹.

Para evitar cualquier duda el átomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidina al que está unido el grupo pirimidina, no está cuaternizado; es decir, el grupo pirimidina se une al átomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidina por sustitución de un grupo NH en el anillo de pirrolidina.

Valores adecuados para cualquiera de los sustituyentes en la presente memoria, por ejemplo los grupos “R” (R¹ a R¹², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} o R^{3e}) o para diversos grupos en un grupo Q¹ incluyen:

para halógeno:	flúor, cloro, bromo y yodo;
para alquilo (C1-C6):	metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo;
para alquenilo (C2-C6):	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para alquinilo (C2-C6):	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
para alcoxi (C1-C6):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6):	metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, propoximetoxi y butoximetoxi;

ES 2 310 406 T3

para [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6):

metoximetilo, metoxietilo,
etoximetilo, propoximetilo y
butoximetilo;

para tri-[alquil (C1-C4)]sililo

trimetilsililo, trietilsililo,
dimetil-etilsililo y metil-
dietilsililo;

para [alquil (C1-C6)]tio:

metiltio, etiltio y propiltio;

para [alquil (C1-C6)]amino:

metilamino, etilamino,
propilamino, isopropilamino
y butilamino;

para di-[alquil (C1-C6)]amino:

dimetilamino, dietilamino,
N-metil-N-metilamino y
diisopropilamino;

para aminoalquilo (C1-C6):

aminometilo, aminoetilo,
aminopropilo y aminobutilo;

para [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6):

metilaminometilo,
metilaminoetilo,
metilaminopropilo,
etilaminometilo,
etilaminoetilo,
propilaminometilo,
isopropilaminoetilo
y butilaminometilo;

para di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6):

dimetilaminometilo,
dimetilaminoetilo,
dimetilaminobutilo,
dietilaminometilo,
dietilaminoetilo,
dietilaminopropilo, N-metil-N-
metilaminometilo, -N-etil-N-
metilaminometilo
y diisopropilaminoetilo;

para [alquil (C1-C6)]carbonilo:

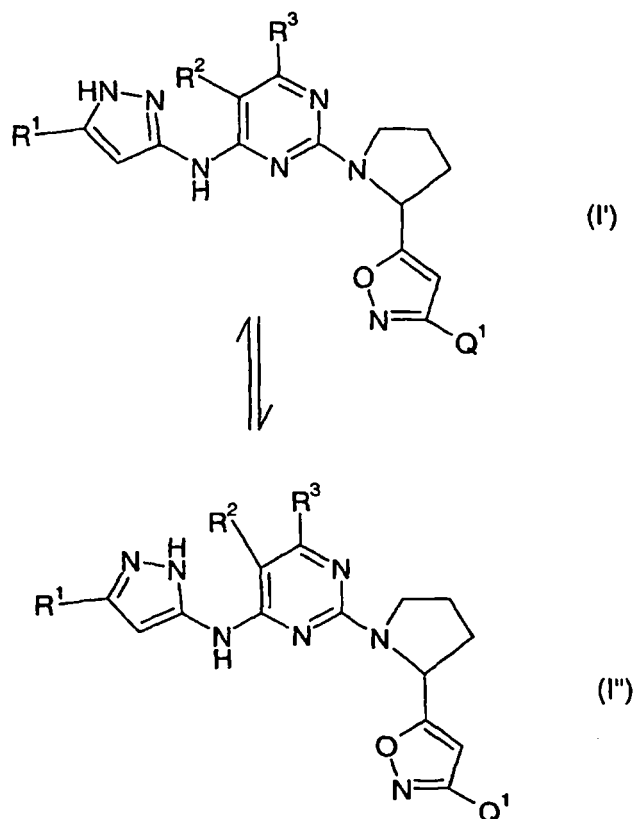
metilcarbonilo, etilcarbonilo,
propilcarbonilo y terc-
butilcarbonilo;

5	para [alcoxi (C1-C6)]carbonilo:	metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y terc- butoxycarbonilo;
10	para [alquil (C1-C6)]carbamoilo:	N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo y N-propilcarbamoilo;
15	para di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo:	N-N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo;
20	para cicloalquilo (C3-C8):	ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo;
25	para [cicloalquil (C3-C8)]amino:	ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y cicloheptilamino;
30		
35	para alcanilo (C1-C6):	formilo, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo;
40	para [alcanoil (C2-C6)]amino:	acetamido y propionamido;
	para [alquil (C1-C6)]sulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo y
	para [alquil (C1-C6)]sulfinilo:	metilsulfinilo y etilsulfinilo.

En el caso de que los compuestos según la invención contengan uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, la invención incluye todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros y mezclas incluyendo mezclas racémicas de los mismos.

Así, se debe entender que, en la medida en que algunos de los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente puedan existir en formas ópticamente activas o racémicas debido a uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas ópticamente activas o racémicas que posean la actividad mencionada anteriormente. En particular, el compuesto de fórmula (I) tiene un centro quiral en el anillo de pirrolidina en el átomo de carbono del anillo de pirrolidina unido al grupo isoxazolilo. La presente invención incluye todos dichos estereoisómeros con actividad, como se define en la presente memoria, por ejemplo los isómeros (2R) y (2S) (en particular los isómeros (2S)). Se debe entender además que, en los nombres de los compuestos quirales, (R,S) indica cualquier mezcla escalémica o racémica, mientras que (R) y (S) indican los enantiómeros. En ausencia de (R,S), (R) ó (S) en el nombre, se debe entender que el nombre se refiere a cualquier mezcla escalémica o racémica, en la que una mezcla escalémica contiene los enantiómeros R y S en cualesquiera proporciones relativas y una mezcla racémica contiene los enantiómeros R y S en la relación 50:50. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas clásicas de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Se pueden separar los racematos en enantiómeros individuales usando procedimientos conocidos (cf. Advanced Organic Chemistry: 3ª Edición: autor J March, páginas 104 a 107). Un procedimiento adecuado implica la formación de derivados diastereoméricos por reacción del material racémico con un auxiliar quiral, seguido por la separación, por ejemplo por cromatografía, de los diastereómeros y después escisión de las especies auxiliares. De manera similar, la actividad mencionada anteriormente puede ser evaluada usando las técnicas de laboratorio clásicas referidas de aquí en adelante.

También se debe entender que, en la medida en que algunos de los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueda existir en formas tautómeras, la invención incluye en su definición cualquiera de dichas formas tautómeras que posea la actividad mencionada anteriormente. Así, la invención se refiere a todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I) que inhiban la actividad de la tirosina cinasa de IGF-1R en un ser humano o en un animal. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden existir en las siguientes formas tautómeras alternativas (I') y (I''):



Se debe entender que algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención incluye a todas esas formas solvatadas que inhiban la actividad de la tirosina cinasa de IGF-1R en un ser humano o en un animal.

También se debe entender que algunos compuestos de fórmula (I) pueden presentar polimorfismo y que la invención incluye a todas esas formas que inhiban la actividad de la tirosina cinasa de IGF-1R en un ser humano o en un animal.

Los compuestos según la invención se pueden proporcionar como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables, adecuadas, incluyen sales básicas tales como una sal de metal alcalino, por ejemplo sodio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo calcio o magnesio, una sal de amina orgánica, por ejemplo, trietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaína, dibenzilamina, *N,N*-dibenziletilamina o aminoácidos, por ejemplo lisina. En otro aspecto, en el caso de que el compuesto sea suficientemente básico, las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido tales como metanosulfonato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, citrato, maleato y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico.

En un aspecto de la invención, un valor adecuado para R¹ es metilo, etilo o isopropilo, en particular metilo o etilo, más en particular metilo.

En otro aspecto de la invención, un valor adecuado para R¹ es metilo o ciclopropilo.

En otro aspecto de la invención, un valor adecuado para R¹ es ciclopropilo.

En un aspecto de la invención, un valor adecuado para R² es hidrógeno, cloro o flúor, en particular hidrógeno o cloro.

En otro aspecto de la invención, un valor adecuado para R² es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R³ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo y halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-

C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, [cicloalquil (C3-C8)]amino, carbamoílo, [alquil (C1-C6)]carbamoílo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoílo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b} o -SR^{3a}, en el que R^{3a} es un grupo alquilo (C1-C6) y R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Cada uno de estos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno) seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]sililo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoílo, [alquil (C1-C6)]carbamoílo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, alcanilo (C1-C6), un grupo alcanilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo uno o dos, en particular uno): alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano. Cualquier anillo monocíclico, saturado, en R³ soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo.

En otro aspecto de la invención, R³ se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo o halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C4), alqueno (C2-C4), alquino (C2-C4), alcoxi (C1-C3), amino, [alquil (C1-C3)]amino, di-[alquil (C1-C3)]amino, [cicloalquil (C3-C6)]amino, carbamoílo, [alquil (C1-C3)]carbamoílo, di-[alquil (C1-C3)]carbamoílo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b} o -SR^{3a}, en el que R^{3a} es un grupo alquilo (C1-C3) y R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Cada uno de estos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente, en particular por uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno), seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C3), alcoxi (C1-C3), [alcoxi (C1-C3)]alquilo (C1-C3), [alcoxi (C1-C3)]alcoxi (C1-C3), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, amino, [alquil (C1-C3)]amino, di-[alquil (C1-C3)]amino, aminoalquilo (C1-C3), carbamoílo, [alquil (C1-C3)]carbamoílo, [alquil (C1-C3)]tio, [alquil (C1-C3)]sulfonilo, alcanilo (C1-C3), un grupo alcanilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C3) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C3) o alcoxi (C1-C3) o un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo uno o dos, en particular uno): alquilo (C1-C2), hidroxilo o ciano. Cualquier anillo monocíclico, saturado, en R³ soporta opcionalmente 1 sustituyente oxo.

En otro aspecto de la invención, R³ se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo o halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C4), alqueno (C2-C4), alquino (C2-C4), alcoxi (C1-C3), amino, [alquil (C1-C3)]amino, di-[alquil (C2-C3)]amino, [cicloalquil (C3-C6)]amino, carbamoílo, [alquil (C1-C3)]carbamoílo, di-[alquil (C1-C3)]carbamoílo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b} o -SR^{3a}, en los que R^{3a} es un grupo alquilo (C1-C3) y R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Cada uno de estos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió anteriormente, en particular por uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos), seleccionados independientemente de: ciano, alquilo (C1-C3), alcoxi (C1-C3), [alcoxi (C1-C3)]alquilo (C1-C3), [alcoxi (C1-C3)]alcoxi (C1-C3), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, amino, [alquil (C1-C3)]amino, di-[alquil (C1-C3)]amino, aminoalquilo (C1-C3), carbamoílo, [alquil (C1-C3)]carbamoílo, [alquil (C1-C3)]tio, [alquil (C1-C3)]sulfonilo, alcanilo (C1-C3), un grupo alcanilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C3) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C3) o alcoxi (C1-C3) o un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo uno o dos, en particular uno): alquilo (C1-C2), hidroxilo o ciano. Cualquier anillo monocíclico, saturado, en R³ soporta opcionalmente 1 sustituyente oxo.

En un aspecto de la invención, R³, cuando está sustituido, puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo uno, dos o tres, en particular uno o dos, más en particular uno), seleccionados independientemente de: alcoxi (C1-C6) (tal como metoxi o etoxi), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6) (tal como metoxietoxi) o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, (por ejemplo de 4, 5, 6 ó 7 miembros), anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre (tales como: ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofurano o piperazinilo).

En otro aspecto de la invención, R³, cuando está sustituido, puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno), seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino y di-[alquil (C1-C6)]amino o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, (por ejemplo de 4, 5, 6 ó 7 miembros), anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre.

En otro aspecto de la invención, R³, cuando está sustituido, puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno o dos), seleccionados independientemente de: alcoxi (C1-C6), hidroxilo y ciano o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado (por ejemplo uno de 3 miembros), anillo que puede comprender opcionalmente

ES 2 310 406 T3

uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos ciano.

5 En otro aspecto de la invención, cuando R^3 lleva un sustituyente, esto es, un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado (por ejemplo de 4, 5, 6 ó 7 miembros), anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo que comprende preferiblemente nitrógeno y, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, el anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, sustituyente en R^3 puede ser pirrolidina.

10 En otro aspecto de la invención, cuando R^3 lleva un sustituyente, esto es, un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, ese anillo no comprende preferiblemente heteroátomos. Por ejemplo, el anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, sustituyente en R^3 puede ser ciclopropilo. El anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, sustituyente en R^3 (tal como ciclopropilo) puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos ciano.

15 En otro aspecto de la invención, R^3 se selecciona de hidrógeno o de un grupo alquilo (C1-C4) o alcoxi (C1-C3) o R^3 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Cada uno de estos grupos o anillos en R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno o dos, en particular uno), como se definió anteriormente, en particular por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y alcoxi (C1-C3).

20 En otro aspecto de la invención, R^3 se selecciona de hidrógeno y halógeno o de un grupo alquilo (C1-C4) o alcoxi (C1-C3) o R^3 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Cada uno de estos grupos o anillos en R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno o dos, en particular uno), como se definió anteriormente, en particular por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y alcoxi (C1-C3).

30 En otro aspecto de la invención, R^3 se selecciona de hidrógeno y halógeno (tal como cloro) o de un grupo alquilo (C1-C3) o alcoxi (C1-C3) o R^3 es un anillo heterocíclico de 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Cada uno de estos grupos o anillos en R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno o dos) como se definió anteriormente, en particular por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: ciano, hidroxilo, ciclopropilo y alcoxi (C1-C3) (tal como metoxi o etoxi), cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos ciano.

35 En otro aspecto más de la invención, R^3 se selecciona de halógeno o de un grupo alquilo (C1-C4) o alcoxi (C1-C3) o R^3 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno. Cada uno de estos grupos o anillos en R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, uno o dos, en particular uno) como se definió anteriormente, en particular por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y alcoxi (C1-C3).

40 En otro aspecto de la invención, R^3 se selecciona de hidrógeno o halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, carbamoilo, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$ o $-SR^{3a}$ (en los que R^{3a} y R^{3b} son como se definió anteriormente) o R^3 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de cuyos grupos o anillos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno) como se definió anteriormente.

50 En otro aspecto de la invención, R^3 se selecciona de hidrógeno o de un grupo sustituido o no sustituido, seleccionado de alquilo (C1-C6) (por ejemplo alquilo (C1-C4), tal como: metilo, etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo), alcoxi (C1-C6) (por ejemplo alcoxi (C1-C4), tal como: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi), [alquil (C1-C6)]carbonilo (por ejemplo [alquil (C1-C4)]carbonilo, tal como metilcarbonilo), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo (por ejemplo [alcoxi (C1-C4)]carbonilo, tal como metoxycarbonilo), [alquil (C1-C6)]amino (por ejemplo [alquil (C1-C4)]amino, tal como metilamino o etilamino), [cicloalquil (C3-C8)]amino o $-SR^{3a}$ (en el que R^{3a} es como se definió anteriormente).

60 En otro aspecto de la invención, los valores adecuados para R^3 incluyen, por ejemplo, hidrógeno, hidroxilo, cloro, flúor o yodo o un grupo: metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etenilo, propinilo, butinilo, metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclobutilamino, ciclohexilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, pirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, azetidilcarbonilo, metiltio, etiltio, piperidinilamino, tetrahidropiridinilamino, pirrolidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de cuyos grupos o anillos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno) como se definió anteriormente.

En otro aspecto más de la invención, los valores adecuados para R³ incluyen, por ejemplo, hidrógeno, hidróxi, cloro, flúor, bromo, iodo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, terc-butilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-(etoxicarbonil)etilo, 2-(N-metilcarbamoíl)etilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-aminoprop-1-ilo, 3-N,N-dimetilaminopropilo, 3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-ilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 3-hidroxiprop-1-en-1-ilo, 3-aminoprop-1-en-1-ilo, 2-(metoxicarbonil)eten-1-ilo, 3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-en-1-ilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, 3-hidroxiprop-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, 2-(trimetilsilil)etinilo, 3-aminoprop-1-in-1-ilo, 3-metilaminoprop-1-in-1-ilo, 3-(dimetilamino)prop-1-in-1-ilo, 3-(N-metilacetamido)prop-1-in-1-ilo, 3-acetamidoprop-1-in-1-ilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pento-
 10 xi, (5-oxopirrolidin-2-il)metoxi, tetrahidrofuran-3-ilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, (2-metoxietoxi)etoxi, 2-{N-[2-hidroxietil]-N-metilamino}etoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi, 2-(imidazolid-2-on-1-il)etoxi, 3-hidroxipropiloxi, 2-hidroxiprop-1-iloxi, 3-metoxiprop-1-iloxi, 2-metoxi-
 15 prop-1-iloxi, 3-morfolinoprop-1-iloxi, 3-(metiltio)prop-1-iloxi, 3-(metilsulfonil)propil-1-oxi, metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, N-(terc-butoxicarbonil)amino, metilamino, 2-metoxietilamino, 2-aminoetilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, (N-2-metoxietil)-N-metilamino, 3-isopropoxiprop-1-ilamino, 2-(2-hidroxietoxi)etilamino, 2-(acetoamido)etilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 2-metilprop-1-ilamino, 2-hidroxiprop-1-ilamino; 3-metoxipropilamino, 3-etoxipropilamino, 2-isopropoxietilamino, tetrahidrofuran-2-ilmetilamino, dimetilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, 4-metilciclohexilamino, 4-hidroxiciclohexilamino, carbamoíl-
 20 lo, N-hidroxicarbamoíl, N-ciclopropilcarbamoíl, N-ciclopentilcarbamoíl, N-aminocarbamoíl, N-(acetilamino)carbamoíl, N-metilcarbamoíl, 2-hidroxietilcarbamoíl, N-(2-hidroxipropil)carbamoíl, N-(2,3-dihidroxipropil)carbamoíl, N-(4-hidroxibutil)carbamoíl, N-(2-metoxietil)carbamoíl, N-(2-(acetilamino)etil)carbamoíl, N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]carbamoíl, N-(carbamoílo)metilcarbamoíl, N-[2-(metiltio)etil]carbamoíl, N-(2-metoxietil)-N-metilcarbamoíl, pirrolidin-1-ilcarbonilo, morfolinocarbonilo, azetidin-1-ilcarbonilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)carboni-
 25 lo, metiltio, etiltio, propiltio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino, 4-tetrahidropirranilamino, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 4-(2-aminoetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-ilo, 4-(2-cianoetil)piperazin-1-ilo, 4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-ilo, 1-formilpiperazin-4-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 4-(N-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo y cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ilo.

Más valores adecuados para R³ incluyen, por ejemplo, hidrógeno, hidróxi, cloro, iodo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, aminometilo, metilaminometilo, morfolinometilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-metoxietilo, 2-(etoxicarbonil)etilo, 2-(N-metilcarbamoíl)etilo 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-aminoprop-1-ilo, 3-N,N-dimetilaminopropilo, 3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-ilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, etenilo, pent-3-en-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-en-1-ilo, 3-aminoprop-1-en-1-ilo, 2-(metoxicarbonil)eten-1-ilo, 3-(terc-butoxicarbonilamino)prop-1-en-1-ilo, etinilo, 3-hidroxiprop-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, 2-(trimetilsilil)etinilo, 3-aminoprop-1-in-1-ilo, 3-metilaminoprop-1-in-1-ilo, 3-(dimetilamino)prop-1-in-1-ilo, 3-(N-metilacetamido)prop-1-in-1-ilo, 3-acetamidoprop-1-in-1-ilo, metoxi, etoxi, (5-oxopirrolidin-2-il)metoxi (por ejemplo (2S)-(5-oxopirrolidin-2-il)metoxi o (2R)-(5-oxopirrolidin-2-il)metoxi), tetrahidrofuran-3-ilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, (2-metoxietoxi)etoxi, 2-{N-[2-hidroxietil]-N-metil-amino} etoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi, 2-(imidazolid-2-on-1-il)etoxi, 3-hidroxipropiloxi, 2-hidroxiprop-1-iloxi (por ejemplo (2R)-2-hidroxiprop-1-iloxi), 3-metoxiprop-1-iloxi, 2-metoxiprop-1-iloxi (por ejemplo (2S)-2-metoxiprop-1-iloxi), 3-morfolinoprop-1-iloxi, 3-(metiltio)prop-1-iloxi, 3-(metilsulfonil)propil-1-oxi, metoxicarbonilo, N-(terc-butoxicarbonil)amino, metilamino, 2-metoxietilamino, 2-aminoetilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, (N-2-metoxietil)-N-metilamino, 3-isopropoxiprop-1-ilamino, 2-(2-hidroxietoxi)etilamino, 2-(acetoamido)etilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 2-metilprop-1-ilamino, 2-hidroxiprop-1-ilamino (por ejemplo (2R)-2-hidroxiprop-1-ilamino o (2S)-2-hidroxiprop-1-ilamino), 3-metoxipropilamino, 3-etoxipropilami-
 50 no, 2-isopropoxietilamino, tetrahidrofuran-2-ilmetilamino (por ejemplo (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetilamino), dimetilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, ciclobutilamino, 4-metilciclohexilamino, 4-hidroxiciclohexilamino, carbamoíl, N-hidroxicarbamoíl, N-ciclopropilcarbamoíl, N-ciclopentilcarbamoíl, N-aminocarbamoíl, N-(acetilamino)carbamoíl, N-metilcarbamoíl, 2-hidroxietilcarbamoíl, N-(2-hidroxipropil)carbamoíl (por ejemplo N-((2R)-2-hidroxipropil)carbamoíl), N-(2,3-dihidroxipropil)carbamoíl (por ejemplo N-((2R)-2,3-dihidroxipropil)carbamoíl), N-(4-hidroxibutil)carbamoíl, N-(2-metoxietil)carbamoíl, N-(2-(acetilamino)etil)carbamoíl, N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]carbamoíl, N-(carbamoílo)metilcarbamoíl, N-[2-(metiltio)etil]carbamoíl, N-(2-metoxietil)-N-metilcarbamoíl, pirrolidin-1-ilcarbonilo, morfolinocarbonilo, azetidin-1-ilcarbonilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonilo (por ejemplo (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilcarbonilo), metiltio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ilamino, 4-tetrahidropirranilamino, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 4-(2-aminoetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-ilo, 4-(2-cianoetil)piperazin-1-ilo, 4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-ilo, 1-formilpiperazin-4-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 4-(N-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo (por ejemplo (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo), 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo (por ejemplo (3R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo) y cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ilo.

Más valores adecuados, adicionales, para R³ incluyen, por ejemplo, hidrógeno, cloro, iodo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, morfolinometilo, 3-hidroxipropilo, 3-meto-

xipropilo, 3-N,N-dimetilaminopropilo, etenilo, 3-hidroxiprop-1-en-1-ilo, etinilo, 3-hidroxiprop-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, 3-aminoprop-1-in-1-ilo, 3-metilaminoprop-1-in-1-ilo, 3-(dimetilamino)prop-1-in-1-ilo, 3-(N-metilacetamido)prop-1-in-1-ilo, 3-acetamidoprop-1-in-1-ilo, metoxi, etoxi, (5-oxopirrolidin-2-il)metoxi (por ejemplo (2S)-(5-oxopirrolidin-2-il)metoxi o (2R)-(5-oxopirrolidin-2-il)metoxi), tetrahidrofuran-3-ilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, (2-metoxietoxi)etoxi, 2-{N-[2-hidroxietil]-N-metil-amino}etoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi, 2-(imidazolid-2-on-1-il)etoxi, 3-hidroxipropiloxi, 2-hidroxiprop-1-iloxi (por ejemplo (2R)-2-hidroxiprop-1-iloxi), 3-metoxiprop-1-iloxi, 2-metoxiprop-1-iloxi (por ejemplo (2S)-2-metoxiprop-1-iloxi), 3-morfolinoprop-1-iloxi, 3-(metiltio)prop-1-iloxi, 3-(metilsulfonil)propil-1-oxi, metilamino, 2-metoxietilamino, 2-(metoxietil)amino, 2-(2-hidroxietoxi)etilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 2-metilprop-1-ilamino, 2-hidroxiprop-1-ilamino (por ejemplo (2R)-2-hidroxiprop-1-ilamino o (2S)-2-hidroxiprop-1-ilamino), 3-metoxipropilamino, 3-etoxipropilamino, 2-isopropoxietilamino, tetrahidrofuran-2-ilmetilamino (por ejemplo (2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetilamino), dimetilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, ciclobutilamino, carbamoilo, N-ciclopropilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, 2-hidroxietilcarbamoilo, N-(2-hidroxipropil)carbamoilo (por ejemplo N-((R)-2-hidroxipropil)carbamoilo), N-(2-metoxietil)carbamoilo, N-[2-(metiltio)etil]carbamoilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, azetidin-1-ilcarbonilo, metiltio, 4-tetrahidropirranilamino, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 4-(2-cianoetil)piperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo (por ejemplo (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-ilo), 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo (por ejemplo (3R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo) y 1-formilpiperazin-4-ilo.

Más valores adecuados, adicionales, para R^3 incluyen, por ejemplo, hidrógeno, cloro, iodo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, morfolinométilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-cianopropilo, (1-cianociclopropil)metoxi, 3-N,N-dimetilaminopropilo, etenilo, 3-hidroxiprop-1-en-1-ilo, etinilo, 3-hidroxiprop-1-in-1-ilo, 3-metoxiprop-1-in-1-ilo, 3-aminoprop-1-in-1-ilo, 3-metilaminoprop-1-in-1-ilo, 3-(dimetilamino)prop-1-in-1-ilo, 3-(N-metilacetamido)prop-1-in-1-ilo, 3-acetamidoprop-1-in-1-ilo, metoxi, etoxi, (5-oxopirrolidin-2-il)metoxi, tetrahidrofuran-3-ilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-metoxietoxi, (2-metoxietoxi)etoxi, 2-{N-[2-hidroxietil]-N-metil-amino}etoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi, 2-(imidazolid-2-on-1-il)etoxi, 3-hidroxipropiloxi, 2-hidroxiprop-1-iloxi, 3-metoxiprop-1-iloxi, 2-metoxiprop-1-iloxi, 3-morfolinoprop-1-iloxi, 3-(metiltio)prop-1-iloxi, 3-(metilsulfonil)propil-1-oxi, metilamino, 2-metoxietilamino, 2-(metoxietil)amino, 2-(2-hidroxietoxi)etilamino, 2-(morfolin-4-il)etilamino, 2-metilprop-1-ilamino, 2-hidroxiprop-1-ilamino, 3-metoxipropilamino, 3-etoxipropilamino, 2-isopropoxietilamino, tetrahidrofuran-2-ilmetilamino, dimetilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, ciclobutilamino, carbamoilo, N-ciclopropilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, 2-hidroxietilcarbamoilo, N-(2-hidroxipropil)carbamoilo, N-(2-metoxietil)carbamoilo, N-[2-(metiltio)etil]carbamoilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, azetidin-1-ilcarbonilo, metiltio, 4-tetrahidropirranilamino, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 4-(2-cianoetil)piperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilo y 1-formilpiperazin-4-ilo.

En otro aspecto de la invención, R^3 se selecciona de: hidrógeno, metilo, etilo y metoxi.

En otro aspecto más de la invención, R^3 se selecciona de: hidrógeno, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-hidroxipropoxi, (1-cianociclopropil)metoxi, 3-cianopropoxi, 3-hidroxipropoxi, 3-metoxipropoxi, 2-etoxietoxi y morfolino (especialmente, hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-hidroxipropoxi, (1-cianociclopropil)metoxi, 3-cianopropoxi, 3-hidroxipropoxi, 3-metoxipropoxi, 2-etoxietoxi y morfolino).

En otro aspecto más de la invención, R^3 es metilo.

En un aspecto de la invención, un valor adecuado para Q^1 es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, sustituido, que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo (por ejemplo, uno, dos o tres, especialmente uno o dos, heteroátomos de anillo) seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre (tal como piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrahidrofuranilo o tienilo, en particular, piridilo, pirazinilo, tiazolilo, tetrahidrofuranilo o pirimidinilo, especialmente piridilo o pirazinilo).

En otro aspecto de la invención, un valor adecuado para Q^1 es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, sustituido, seleccionado de: piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo (tal como pirazin-2-ilo), piridazinilo, pirimidinilo (tal como pirimidin-2-ilo), pirrolilo, oxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrahidrofuranilo o tienilo, especialmente piridilo (tal como pirid-2-ilo o pirid-3-ilo) o pirazinilo (tal como pirazin-2-ilo).

En otro aspecto más de la invención, un valor adecuado para Q^1 es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, sustituido, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno del anillo, tal como piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo o pirid-3-ilo, especialmente pirid-3-ilo), pirazinilo (por ejemplo pirazin-2-ilo) o pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo). Un valor particular para Q^1 en este aspecto de la invención es piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo o pirid-3-ilo, especialmente pirid-2-ilo).

ES 2 310 406 T3

En otro aspecto más de la invención, un valor adecuado para Q¹ es pirid-3-ilo o pirazin-2-ilo.

En un aspecto de la invención, sustituyentes adecuados para Q¹ incluyen uno, dos, tres o cuatro sustituyentes (por ejemplo uno, dos o tres, especialmente uno o dos) seleccionados independientemente de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de cuyos grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente de: alcoxi (C1-C3), halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), oxo, halógeno, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil (C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, -S(O)_n alquilo (C1-C6), -C(O)NR⁶R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹ (donde n, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definió anteriormente).

En otro aspecto de la invención, los sustituyentes adecuados para Q¹ incluyen uno, dos, tres o cuatro sustituyentes (por ejemplo uno, dos o tres, especialmente uno o dos) seleccionados independientemente de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de cuyos grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente de: halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil (C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, -S(O)_n alquilo (C1-C6), -C(O)NR⁶R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹ (donde n, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definió anteriormente).

En otro aspecto de la invención, los sustituyentes adecuados para Q¹ incluyen uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno) seleccionados independientemente de: oxo, halógeno (tal como cloro), hidroxilo, ciano, alquilo (C1-C4) (tal como metilo o etilo), alcoxi (C1-C4), alcoxi (C1-C4) que puede estar opcionalmente sustituido por alcoxi (C1-C3) (tal como metoxi, etoxi o metoxietoxi) y -NR⁴R⁵ (donde R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente). Por ejemplo, los valores adecuados para el sustituyente en Q¹ incluyen: oxo, cloro, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, metilamino y etilamino.

En otro aspecto de la invención, los sustituyentes adecuados para Q¹ incluyen uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno) seleccionados independientemente de: halógeno (tal como cloro), hidroxilo, ciano, alquilo (C1-C4) (tal como metilo o etilo), alcoxi (C1-C4), cuyo alcoxi (C1-C4) puede estar opcionalmente sustituido por alcoxi (C1-C3) (tal como metoxi, etoxi o metoxietoxi) y -NR⁴R⁵ (donde R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente). Por ejemplo, los valores adecuados para el sustituyente en Q¹ incluyen: cloro, hidroxilo, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, metilamino y etilamino.

En otro aspecto de la invención, los sustituyentes adecuados para Q¹ incluyen uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno) seleccionados independientemente de: hidroxilo, ciano, alquilo (C1-C4) (tal como metilo o etilo), alcoxi (C1-C4), alcoxi (C1-C4) que puede estar opcionalmente sustituido por alcoxi (C1-C3) (tal como metoxi, etoxi o metoxietoxi) y -NR⁴R⁵ (donde R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente). Por ejemplo, valores adecuados para el sustituyente en Q¹ incluyen: hidroxilo, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, metilamino y etilamino.

En otro aspecto más de la invención, sustituyentes adecuados para Q¹ incluyen uno o más sustituyentes (por ejemplo uno o dos, en particular uno) seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), ciano y -NR⁴R⁵ (donde R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente). Por ejemplo, valores adecuados para el sustituyente en Q¹ incluyen: cloro, metilo, metoxi, etoxi, ciano, metilamino y etilamino.

Adecuadamente, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ pueden representar independientemente cada uno hidrógeno o alquilo (C1-C4) (tal como metilo) o R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno adecuadamente un anillo heterocíclico, saturado, tal como pirrolidinilo o piperidinilo.

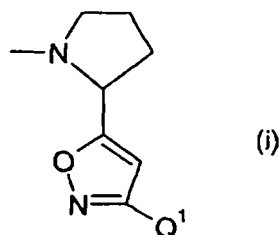
Se apreciará que el número y la naturaleza de los sustituyentes en los anillos en los compuestos de la invención se seleccionará de manera que se eviten combinaciones estéticamente indeseables.

En un grupo de compuestos de fórmula (I) según la invención, R¹ es metilo; R² es hidrógeno; R³ se selecciona de: hidrógeno, alquilo (C1-C4) y alcoxi (C1-C4); Q¹ es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo Q¹ que está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de: alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), halógeno, ciano y -NR⁴R⁵ (en el que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente). Por ejemplo, en este grupo, valores adecuados para Q¹ son pirazinilo y piridilo. Valores adecuados para el sustituyente en Q¹ en este grupo incluyen: cloro, metilo, metoxi, etoxi, ciano, metilamino y etilamino.

En otro grupo de compuestos de fórmula (I) según la invención, R¹ se selecciona de metilo y ciclopropilo; R² es hidrógeno; R³ se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4) y un anillo de 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno (cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede llevar uno o más sustituyentes como se definió anteriormente); Q¹ es un anillo heteroaromático de 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo Q¹ que está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, alquilo (C1-C4),

alcoxi (C1-C4) (opcionalmente sustituido por alcoxi (C1-C2)), oxo, halógeno, ciano y $-NR^4R^5$ (en el que R^4 y R^5 son como se definió anteriormente) (especialmente hidroxilo, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4) (opcionalmente sustituido por alcoxi (C1-C2)), ciano y $-NR^4R^5$ (en el que R^4 y R^5 son como se definió anteriormente)). Por ejemplo, en este grupo, los valores adecuados para Q^1 son pirazinilo y piridilo. Los valores adecuados para el sustituyente en Q^1 en este grupo incluyen: hidroxilo, oxo, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, ciano, metilamino y etilamino (especialmente hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metoxietoxi, ciano, metilamino y etilamino).

En un aspecto de la invención, los valores adecuados para el grupo de sub-fórmula (i) (que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina de fórmula (I)):



incluyen, por ejemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-(metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo y 2-[3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo (donde, para evitar cualquier duda, es el grupo pirrolidin-1-ilo que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina en la fórmula (I)).

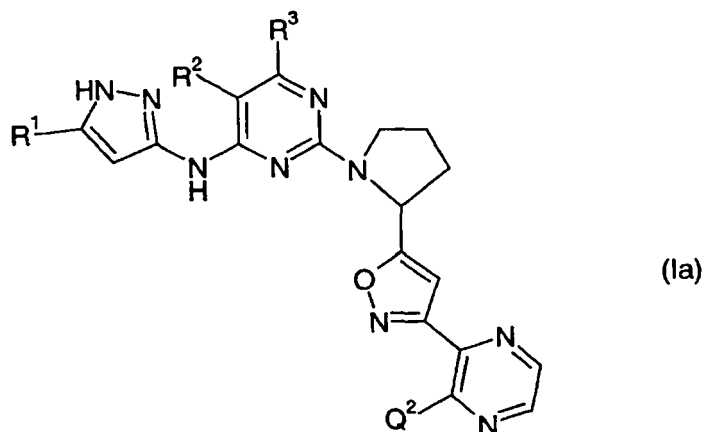
En otro aspecto de la invención, los valores adecuados para el grupo de sub-fórmula (i) (que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina de fórmula (I)) incluyen, por ejemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-(metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo y 2-[3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo (donde, para evitar cualquier duda es el grupo pirrolidin-1-ilo que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina en la fórmula (I)).

En otro aspecto de la invención, los valores adecuados para el grupo de sub-fórmula (i) (que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina de fórmula (I)) incluyen, por ejemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-(metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo y 2-[3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo (donde, para evitar cualquier duda, es el grupo pirrolidin-1-ilo que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina en la fórmula (I)).

En otro aspecto de la invención, los valores adecuados para el grupo de sub-fórmula (i) (que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina de fórmula (I)) incluyen, por ejemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo y 2-[3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo (donde, para evitar cualquier duda, es el grupo pirrolidin-1-ilo que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina en la fórmula (I)).

En otro aspecto más de la invención, los valores adecuados para el grupo de sub-fórmula (i) (que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina de fórmula (I)) incluyen, por ejemplo, 2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo, 2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo y 2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-ilo (donde, para evitar cualquier duda, es el grupo pirrolidin-1-ilo que está unido en la posición 2 del anillo de pirimidina en la fórmula (I)).

Una realización particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia):



en el que:

R¹ se selecciona de: metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R³ se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo y halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, [cicloalquil (C3-C6)]amino, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b}, -SR^{3a} o -N(R^{3c})C(O)R^{3a}, en los que R^{3a} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6), R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre y R^{3c} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6)

o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]sililo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfinilo, alcanilo (C1-C6), un grupo alcanilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos: alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano;

Q² se selecciona de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de cuyos grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alcoxi (C1-C4), halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil (C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, -S(O)_n alquilo (C1-C6), -C(O)NR⁶R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹, en los que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico, saturado y n es 0, 1 ó 2

y en el que cualquier anillo monocíclico, saturado, soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tio

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Otra realización particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia) en el que:

R¹ se selecciona de: metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R³ se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo y halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, [cicloalquil (C3-C8)]amino, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b}, -SR^{3a} o -N(R^{3c})C(O)R^{3a}, en los que R^{3a} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6), R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre y R^{3c} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6)

o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]sililo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfino, alcanilo (C1-C6), un grupo alcanilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e}, en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos: alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano;

Q² se selecciona de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de cuyos grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil (C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, -S(O)_n alquilo (C1-C6), -C(O)NR⁶R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹, en los que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico, saturado y n es 0, 1 ó 2

y en el que cualquier anillo monocíclico, saturado, soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En los compuestos de fórmula (Ia), los valores adecuados para Q² son alquilo (C1-C4) (tal como metilo), alcoxi (C1-C4) (tal como metoxi o etoxi), halógeno (tal como cloro), ciano y -NR⁴R⁵ (en el que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, por ejemplo R⁴ puede ser hidrógeno y R⁵ puede ser alquilo (C1-C4), tal como metilo o etilo).

En otro aspecto de la invención, en los compuestos de fórmula (Ia), los valores adecuados para Q² son hidroxilo, alquilo (C1-C4) (tal como metilo o etilo), alcoxi (C1-C4), opcionalmente sustituido por alcoxi (C1-C2) (tal como metoxi, etoxi o metoxietoxi) y -NR⁴R⁵ (en el que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, por ejemplo R⁴ puede ser hidrógeno y R⁵ puede ser alquilo (C1-C4), tal como etilo).

En otro aspecto más de la invención, en los compuestos de fórmula (Ia), son valores adecuados para Q² alquilo (C1-C4) (tal como metilo o etilo) y -NR⁴R⁵ (en el que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, por ejemplo R⁴ puede ser hidrógeno y R⁵ puede ser alquilo (C1-C4), tal como etilo).

Como se indicó anteriormente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo de fórmula (Ia) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en el que R¹, R², R³ y Q¹ son como se definió anteriormente no incluyen:

S-6-cloro-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

ES 2 310 406 T3

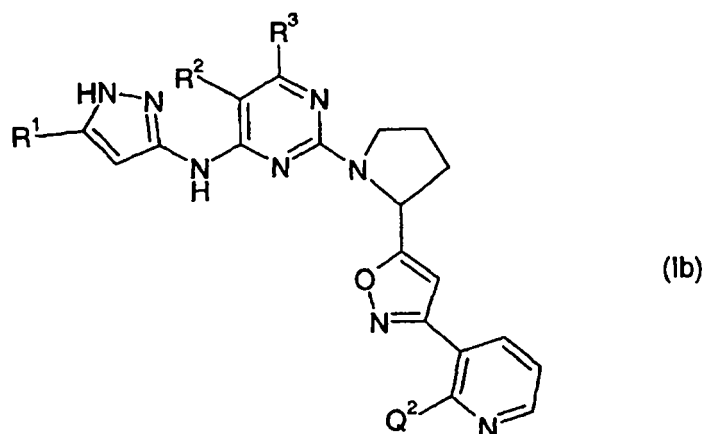
S-6-cloro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina o

S-6-morfolino-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina.

Una realización particular de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ib):



en el que:

R¹ se selecciona de: metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R³ se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo y halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, [cicloalquil (C3-C8)]amino, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b}, -SR^{3a} o -N(R^{3c})C(O)R^{3a}, en los que R^{3a} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6), R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre y R^{3c} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6)

o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]silo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfinilo, alcanilo (C1-C6), un grupo alcanilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e}, en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos: alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano;

Q² se selecciona de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de cuyos grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, nitrógeno, ciano, -NR⁴R⁵, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil (C2-C6)]amino, fenilcarbamoilo, -S(O)_n alquilo (C1-C6), -C(O)NR⁶R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹, en los que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, cuando se toman junto con

ES 2 310 406 T3

el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico, saturado y n es 0, 1 ó 2

y en el que cualquier anillo monocíclico, saturado, soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En los compuestos de fórmula (Ib), son valores adecuados para Q²: alquilo (C1-C4) (tal como metilo), alcoxi (C1-C4) (tal como metoxi o etoxi), halógeno (tal como cloro), ciano y -NR⁴R⁵ (en el que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, por ejemplo R⁴ puede ser hidrógeno y R⁵ puede ser alquilo (C1-C4), tal como metilo o etilo).

En otro aspecto de la invención, en los compuestos de fórmula (Ib), son valores adecuados para Q²: alquilo C1-C4) (tal como metilo), alcoxi (C1-C4) (tal como metoxi), halógeno (tal como cloro), ciano y -NR⁴R⁵ (en el que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, por ejemplo R⁴ puede ser hidrógeno y R⁵ puede ser alquilo (C1-C4), tal como metilo).

En otro aspecto más de la invención, en los compuestos de fórmula (Ib), son valores adecuados para Q²: alquilo (C1-C4) (tal como metilo), halógeno (tal como cloro), ciano y -NR⁴R⁵ (en el que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, por ejemplo R⁴ puede ser hidrógeno y R⁵ puede ser alquilo (C1-C4), tal como metilo).

Como se indicó anteriormente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo de fórmula (Ib) (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) en los que R¹, R², R³ y Q¹ son como se definió anteriormente, no incluyen:

5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina o

S-6-cloro-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina.

ES 2 310 406 T3

Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos cualesquiera de fórmula (I) seleccionados de:

- 5 S-6-metil-2-{2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- S-6-metil-2-{2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 10 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- 15 S-6-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- 20 S-6-etil-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- S-6-metoxi-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 25 S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- 30 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- S-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina y
- 35 S-6-metoxi-2-{2-[3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina
- 40

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 45 En otro aspecto, los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos cualesquiera de fórmula (I) seleccionados de:

- S-6-metil-2-{2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 50 S-6-metil-2-{2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- 55 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- S-6-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- 60 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- 65 S-6-etil-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-6-metoxi-2-{2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina y

S-6-metoxi-2-{2-[3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos cualesquiera de fórmula (I) seleccionados de:

S-6-metil-2-{2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-{2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-6-(2-hidroxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 S-6-(3-hidroxiopropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

6-((2*R*)-2-hidroxiopropoxi)-2-[(2*S*)-2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-6-(1-cianociclopropil)metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

25 S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

30 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

35 S-6-(2-etoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-metoxipropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

40 S-6-(2-etoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

45 S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

50 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

55 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-hidroxi-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

60 S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina y

65 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 310 406 T3

En otro aspecto más, compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos cualesquiera de fórmula (I) seleccionados de:

- 5 S-6-metil-2-{2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- S-6-metil-2-{2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 10 S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- 15 S-6-metoxi-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- S-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;
- 20 S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;
- S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 25 S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;
- 30 S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;
- S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 35 S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 40 S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 45 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 50 S-6-(2-hidroxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 55 S-6-(3-hidroxipropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 60 6-((2R)-2-hidroxipropoxi)-2-[(2S)-2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;
- 65 S-6-(1-cianociclopropil)metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-metoxipropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina y

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto más, compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos cualesquiera de fórmula (I) seleccionados de:

S-2-[2-{3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino-6-morfolino-pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-morfolino-pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-idroxi-2-oxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-idroxi-2-oxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

6-((2*R*)-2-idroxi-2-oxi)-2-[(2*S*)-2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(1-cianociclopropil)metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-metoxipropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-6-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(4-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina y

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto más, compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos cualesquiera de fórmula (I) seleccionados de:

S-2-[2-{3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-idroxiidotoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-idroxiidopoksi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

6-((2*R*)-2-idroxiidopoksi)-2-[(2*S*)-2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxidipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(1-oxidipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(1-cianociclopropil)metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropoksi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(1-oxidipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-metoxipropoksi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-6-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina; S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

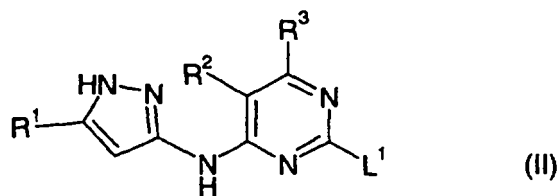
S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(4-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina y

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina

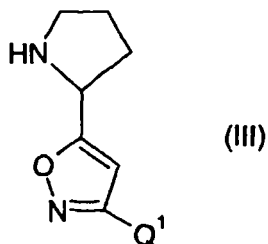
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar por cualquier procedimiento que se sepa que es aplicable a la preparación de compuestos relacionados químicamente. Dichos procedimientos, cuando se usan para preparar un compuesto de fórmula (I) se proporcionan como una característica más de la invención y se ilustran por las siguientes variantes del procedimiento, representativas, en que a menos que se indique de otro modo, Q¹, R¹, R² y R³ tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente. Los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos clásicos de química orgánica. Se describe la preparación de tales materiales de partida junto con las siguientes variantes representativas del procedimiento y dentro de los Ejemplos adjuntos. Los materiales de partida alternativamente necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la experiencia habitual de un químico orgánico.

Procedimiento (a) la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula (II):

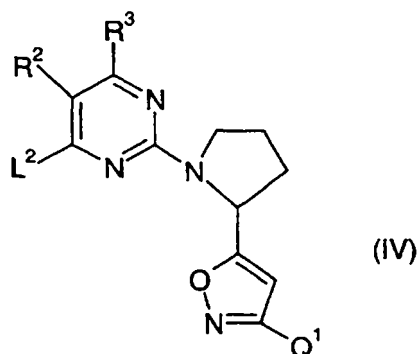


en el que L¹ representa un grupo desplazable adecuado y R¹, R² y R³ son como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula (III):

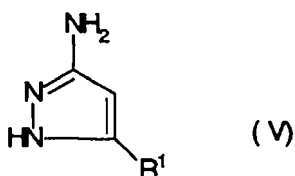


en el que Q¹ es como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

Procedimiento (b) la reacción, convenientemente en presencia de un ácido adecuado, de un compuesto de fórmula (IV):

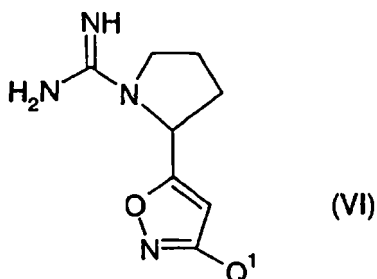


en el que L^2 es un grupo desplazable adecuado y R^2 , R^3 y Q^1 son como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un pirazol de fórmula (V):

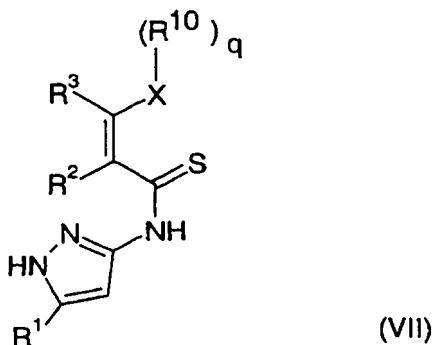


en el que R^1 es como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

Procedimiento (c) la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula (VI):

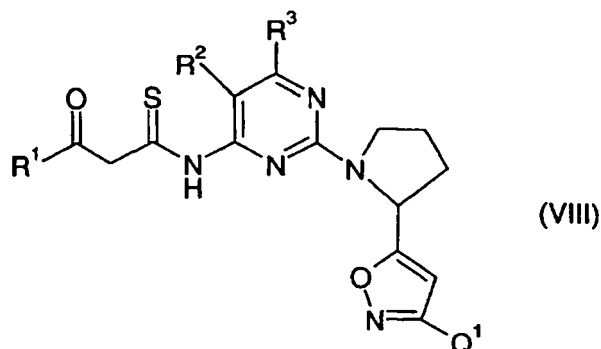


en el que Q^1 es como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula (VII):



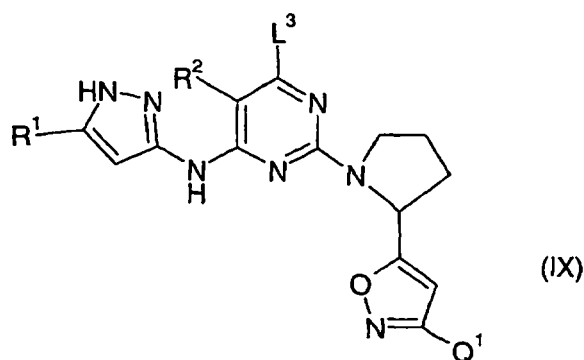
en el que X representa un átomo de oxígeno y q es 1 o X representa un átomo de nitrógeno y q es 2, R^{10} es un grupo alquilo (C1-C6) y R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

Procedimiento (d) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):



en el que R^1 , R^2 , R^3 y Q^1 son como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con hidrazina o

Procedimiento (e) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un grupo: alcoxi (C1-C6), amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, $-NHR^{3b}$ o $-SR^{3a}$ en los que R^{3a} y R^{3b} son como se definió anteriormente (y el grupo R^3 está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió anteriormente), la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula (IX):

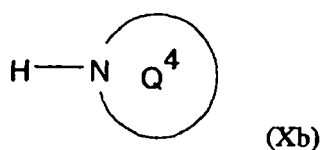


en el que L^3 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula:



en el que Xa representa: OR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $N(R^{11})_2$, NHR^{3b} o SR^{3a} , en los que R^{11} es un grupo alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido y R^{3a} y R^{3b} son cada uno como se definió anteriormente excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

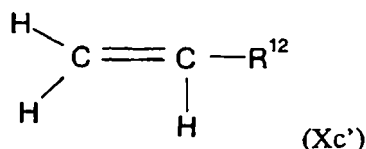
Procedimiento (f) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, opcionalmente sustituido, que comprende al menos un nitrógeno de anillo y, opcionalmente, uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula (IX) como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (Xb):



en el que Q^4 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre además del átomo de nitrógeno mostrado anteriormente, anillo que está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió anteriormente o

ES 2 310 406 T3

Procedimiento (g) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un grupo alqueno (C2-C6) o alquino (C2-C6) (y el grupo R^3 está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió anteriormente), la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado, de un compuesto de fórmula (IX) como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (Xc) o de fórmula (Xc'):



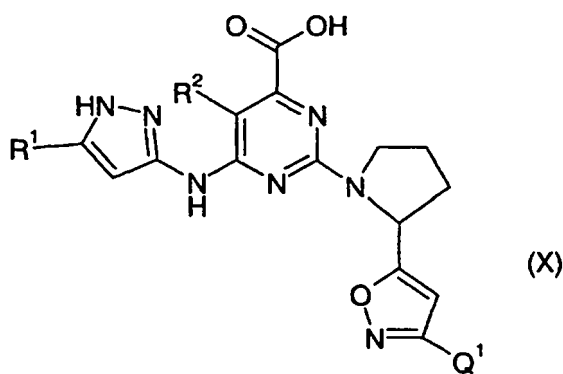
en el que R^{12} se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo (C1-4) o [alcoxi (C1-C4)]carbonilo, opcionalmente sustituido o

Procedimiento (h) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 está unido al anillo de pirimidina mediante un átomo de carbono, la reacción, convenientemente en presencia de un catalizador adecuado, de un compuesto de fórmula (IX) como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula:

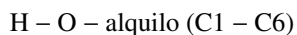


en el que R^3 se selecciona apropiadamente de los grupos R^3 como se definió anteriormente y M es un grupo metálico, tal como: ZnBr, B(OH)₂, CuCN o SnBu₃ o

Procedimiento (i) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un grupo [alcoxi (C1-C6)]carbonilo (y el grupo R^3 está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió anteriormente), la reacción, convenientemente en presencia de un ácido adecuado, de un compuesto de fórmula (X):

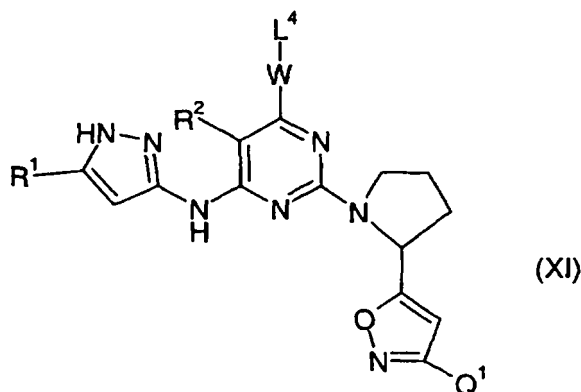


en el que R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula:



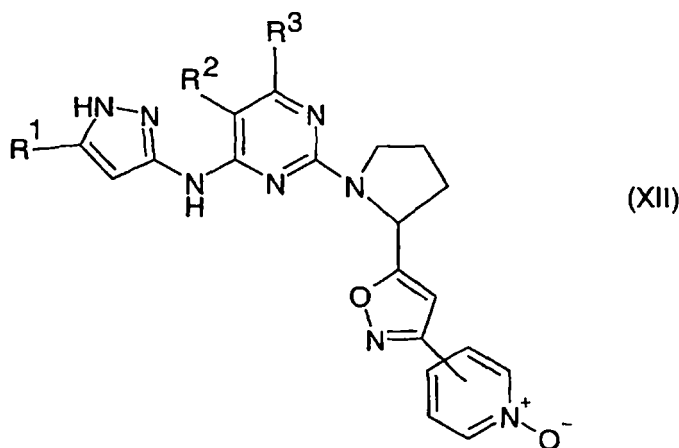
en el que el grupo alquilo (C1-C6) está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió anteriormente como sustituyente para R^3 y cualquier grupo funcional está protegido si es necesario o

Procedimiento (j) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C3-C6), alquino (C3-C6) o alcoxi (C1-C6) sustituido por al menos un grupo como se definió anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



en el que L^4 es un grupo desplazable adecuado, W es un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C3-C6), alquino (C3-C6) o alcoxi (C1-C6), opcionalmente sustituido y R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula H-Xa, (Xb), (Xc), (Xc') o M- R^3 como se definió anteriormente o

Procedimiento (k) para compuestos de fórmula (I) en los que Q^1 es un grupo piridilo que contiene un sustituyente en la posición orto o la posición para en el anillo con respecto al nitrógeno de la piridina (y que contiene opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales como se definió anteriormente), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



en el que R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I), excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un reactivo o reactivos que combinen un agente de acilación, fosforilación, sulfonación, sulfenilación o sililación con un nucleófilo. Ejemplos de dichos reactivos incluyen: cloruro de acetilo, cianida de trimetilsililo y cloruro de tionilo

y realizando opcionalmente después del procedimiento (a), (b), (c), (d) (e), (f), (g), (h), (i), (j) o (k) uno o más de lo siguiente:

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto más de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Procedimiento (a)

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (a)

- 5 Un grupo desplazable, adecuado, L^1 en el compuesto de fórmula (II), es por ejemplo un halógeno o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo un flúor, cloro, grupo metilsulfonyloxi o tolueno-4-sulfonyloxi. Un grupo particular L^1 es flúor, cloro o metilsulfonyloxi.

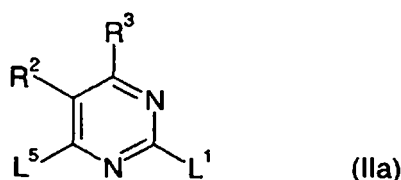
10 El procedimiento (a) se puede realizar convenientemente en presencia de una base adecuada y/o en presencia de un ácido de Lewis adecuado. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como: piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio. Una base particular es una base amina orgánica, por ejemplo di-isopropiletilamina. Un ácido de Lewis adecuado es el acetato de zinc.

20 El procedimiento (a) se puede realizar convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo una cetona tal como acetona, un alcohol tal como etanol, butanol o *n*-hexanol, un éter tal como dioxano o un hidrocarburo aromático tal como xileno, tolueno o *N*-metilpirrolid-2-ona y a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo, en particular reflujo.

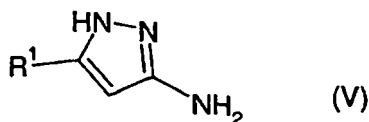
25 El procedimiento (a) se puede realizar convenientemente alternativamente en condiciones Buchwald habituales (véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 118, 7.215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8.451; J. Org. Chem., 62, 1.568 y 6.066). Por ejemplo, el procedimiento (a) se puede realizar convenientemente en presencia de acetato de paladio, en un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un disolvente aromático tal como tolueno, benceno o xileno, en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio o una base orgánica tal como *t*-butoxido de potasio y en presencia de un ligando adecuado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y a una temperatura en el intervalo de 25 a 80°C.

30 *Materiales de Partida para el Procedimiento (a)*

35 Se puede obtener un compuesto de fórmula (II) por procedimientos convencionales. Por ejemplo, se puede obtener un compuesto de fórmula (II) por la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un pirimidina de fórmula (IIa):



50 en la que L^5 es un grupo desplazable adecuado y L^1 , R^2 y R^3 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un pirazol de fórmula (V):



65 en el que R^1 tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario.

Un grupo desplazable adecuado L^5 en el compuesto de fórmula (IIa) es, por ejemplo, un halógeno o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo un flúor, cloro, grupo metilsulfonyloxi o tolueno-4-sulfonyloxi. Un grupo particular L^5 es cloro.

ES 2 310 406 T3

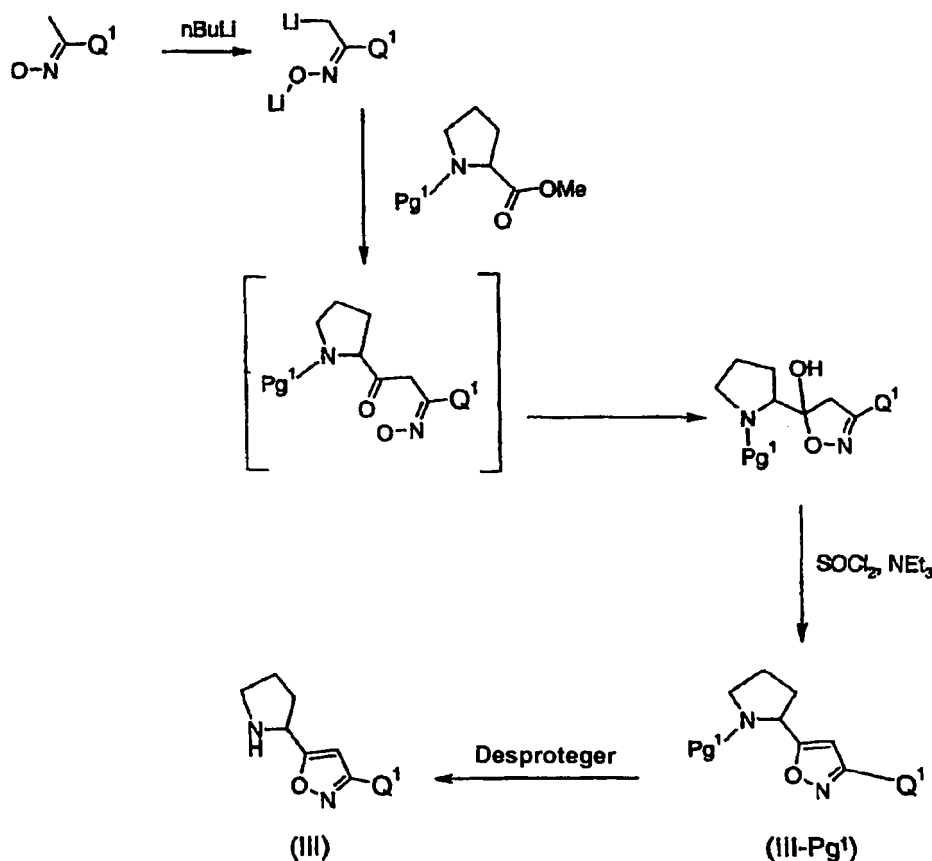
Una base adecuada para la reacción de una pirimidina de fórmula (IIa) y un pirazol de fórmula (V) incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio o una base amina orgánica tal como di-isopropiletilamina.

La reacción se puede realizar convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo una cetona tal como acetona o un alcohol tal como etanol, butanol o n-hexanol o un hidrocarburo aromático tal como tolueno o *N*-metilpirrolid-2-ona. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 10 a 150°C, en particular a temperatura ambiente.

Las pirimidinas de fórmula (IIa) y los pirazoles de fórmula (V) son compuestos comercialmente disponibles o son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

Se puede obtener un compuesto de fórmula (III) por procedimientos convencionales. Por ejemplo, se puede obtener un compuesto de fórmula (III) como se ilustra en el *Esquema de Reacción 1*:

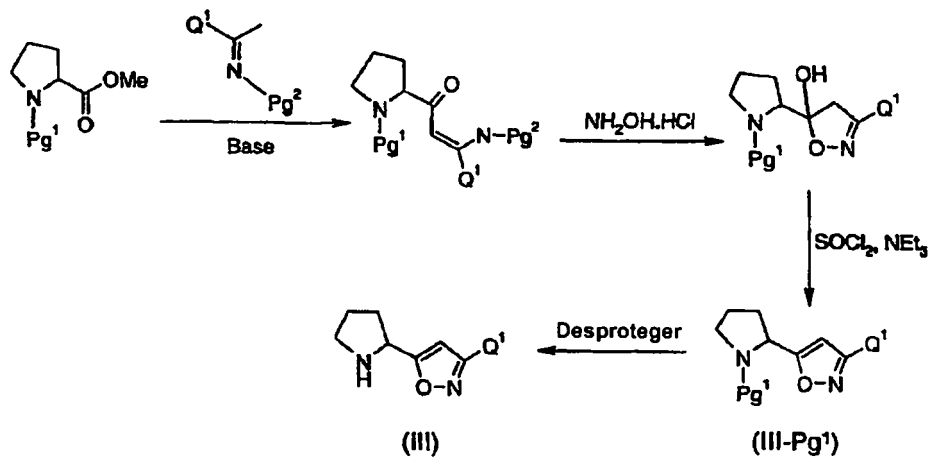
Esquema de Reacción 1



En el *Esquema de Reacción 1*, Pg¹ es un grupo protector adecuado, tal como, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo. El grupo Q¹ es como se definió previamente. Por ejemplo, Q¹ puede ser piridilo (tal como pirid-2-ilo).

Alternativamente, por ejemplo, se puede obtener un compuesto de fórmula (III) como se ilustra en el *Esquema de Reacción 2*:

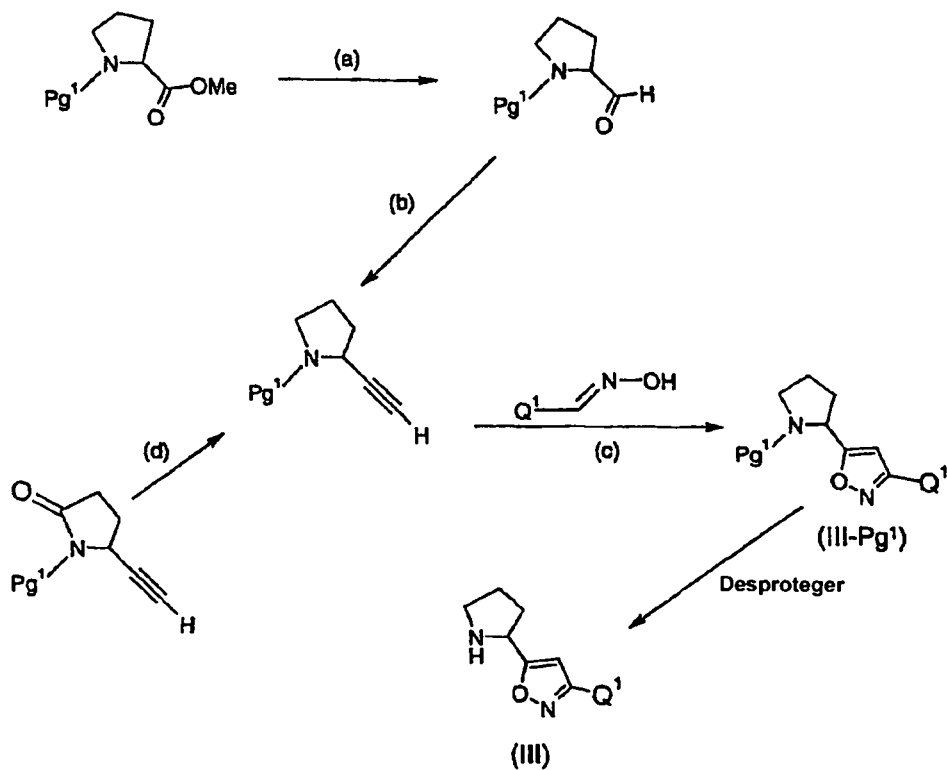
Esquema de Reacción 2



En el *Esquema de Reacción 2*, Pg¹ es un grupo protector adecuado como se describió anteriormente. Similarmente, Pg² es un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, ciclohexilo. El grupo Q¹ es como se definió previamente.

Alternativamente, por ejemplo, se puede obtener un compuesto de fórmula (III) como se ilustra en el *Esquema de Reacción 3*:

Esquema de Reacción 3



En el *Esquema de Reacción 3*, Pg¹ es un grupo protector adecuado como se describió anteriormente. El grupo Q¹ es como se definió previamente.

ES 2 310 406 T3

En el *Esquema de Reacción 3*, la etapa (a) se puede realizar convenientemente mediante un agente reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio. La etapa (a) se puede realizar convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un éter o hidrocarburo aromático tal como tolueno o un hidrocarburo clorurado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, de -78°C a 25°C.

La etapa (b) se puede realizar convenientemente por reacción con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un hidrocarburo clorurado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, de -20°C a 50°C.

Alternativamente, la etapa (b) se puede realizar por reacción con tetrabromuro de carbono, zinc y trifenilfosfina para proporcionar un compuesto intermedio de 2-(dibromoetenilo), en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un hidrocarburo clorurado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, -20 a 50°C. La conversión del compuesto intermedio 2-(dibromoetenilo) en el compuesto intermedio 2-etinilo se puede realizar entonces por reacción con n-butilitio en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, -70 a 0°C.

La etapa (c) se puede realizar convenientemente por tratamiento con un agente clorante adecuado, tal como N-clorosuccinimida, para dar una oxima de α -cloroaldehído de compuesto intermedio y después una base adecuada, tal como trietilamina, para dar un compuesto intermedio de óxido de nitrilo que forma parte en una reacción de cicloadición 3+2. Alternativamente, la oxima (Q^1 -CH=N-OH) se puede transformar directamente en el compuesto intermedio de óxido de nitrilo por tratamiento con hipoclorito de sodio. Dichas reacciones se pueden realizar convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un hidrocarburo clorurado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, de -20°C a 50°C.

La etapa (d) se puede realizar convenientemente por un agente reductor adecuado, tal como borano, hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de litio y aluminio. La etapa (d) se puede realizar convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo un éter o hidrocarburo aromático tal como tolueno o un hidrocarburo clorurado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, de -50°C a 100°C.

En cada uno de los *Esquema de Reacción 1*, *2* y *3*, el grupo protector se puede eliminar por cualquier método adecuado, como se describe en la bibliografía o es conocido por el experto en la materia como apropiado para retirar el grupo protector particular usado.

Procedimiento (b)

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (b)

Un grupo desplazable adecuado L^2 en un compuesto de fórmula (IV) es, por ejemplo, halógeno o un grupo sulfonilo, por ejemplo flúor, cloro, metanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo.

El procedimiento (b) se realiza convenientemente en presencia de un ácido adecuado. Un ácido adecuado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno anhidro.

El procedimiento (b) se puede realizar convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo una cetona tal como acetona o un alcohol tal como etanol, butanol o n-hexanol o un hidrocarburo aromático tal como tolueno o N-metilpirrolid-2-ona y a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo, en particular reflujo.

El procedimiento (b) se puede realizar convenientemente alternativamente en condiciones Buchwald habituales, como se discutió anteriormente para el procedimiento (a).

Materiales de Partida para el Procedimiento (b)

Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

Los pirazoles de fórmula (V) son compuestos comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

Procedimiento (c)

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (c)

El procedimiento (c) se realiza convenientemente en un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, tal como N-metilpirrolidinona o butanol a una temperatura en el intervalo de 100 a 200°C, en particular en el intervalo de 150 a

ES 2 310 406 T3

170°C. La reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, metóxido de sodio o carbonato de potasio.

5 *Materiales de Partida para el Procedimiento (c)*

Compuestos de las fórmulas (VI) y (VII) son compuestos comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos clásicos conocidos en la técnica.

10 *Procedimiento (d)*

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (d)

15 El procedimiento (d) se realiza convenientemente en un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo, un alcohol tal como etanol o butanol a una temperatura en el intervalo de 50 a 120°C, en particular en el intervalo de 70 a 100°C.

20 *Materiales de Partida para el Procedimiento (d)*

Se puede preparar un compuesto de fórmula (VIII) usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

25 La hidrazina es un compuesto comercialmente disponible.

Procedimiento (e)

30 *Condiciones de Reacción para el Procedimiento (e)*

Un grupo desplazable adecuado L^3 en un compuesto de fórmula (IX) es, por ejemplo, halógeno o un grupo sulfonilo, por ejemplo flúor, cloro, metanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo.

35 El procedimiento (e) se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, hidruro de sodio o una base de amina orgánica tal como diisopropiletilamina. Otra base adecuada es un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido de sodio o etóxido de sodio.

40 El procedimiento (e) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo una cetona tal como acetona, un alcohol tal como metanol, etanol, butanol o n-hexanol, un éter tal como tetrahidrofurano o un hidrocarburo aromático tal como tolueno o N-metilpirrolid-2-ona.

45 El procedimiento (e) se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo, en particular reflujo. Convenientemente, el procedimiento (e) también se puede realizar por calentamiento de los agentes reaccionantes en un recipiente cerrado usando un aparato de calentamiento adecuado tal como un calentador de microondas.

Materiales de Partida para el Procedimiento (e)

50 Se puede preparar un compuesto de fórmula (IX) usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

Compuestos de la fórmula H-Xa son compuestos comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos habituales conocidos en la técnica.

55

Procedimiento (f)

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (f)

60

La reacción de procedimiento (f) se realiza convenientemente usando condiciones análogas a las descritas anteriormente para el procedimiento (e).

65 *Materiales de Partida para el Procedimiento (f)*

Se puede preparar un compuesto de fórmula (IX) usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

ES 2 310 406 T3

Compuestos de la fórmula Xb son compuestos comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos habituales conocidos en la técnica.

5 Procedimiento (g)

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (g)

10 El procedimiento (g) se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina.

El procedimiento (g) se realiza convenientemente en presencia de un catalizador adecuado. Un catalizador adecuado es, por ejemplo, yoduro de cobre/cloruro de paladio (II) -bis(trifenil)fosfina.

15 El procedimiento (g) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo acetonitrilo, THF o dioxano y a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo, en particular reflujo. Convenientemente, el procedimiento (g) también se puede realizar por calentamiento de los agentes reaccionantes en un recipiente cerrado usando un aparato de calentamiento adecuado tal como un calentador de microondas.

20

Materiales de Partida para el Procedimiento (g)

Se puede preparar un compuesto de fórmula (IX) usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

25

Compuestos de la fórmula Xc y Xc' son compuestos comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos habituales conocidos en la técnica.

30 Procedimiento (h)

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (h)

35 El procedimiento (h) se realiza convenientemente en presencia de un catalizador adecuado. Un catalizador adecuado es, por ejemplo, un catalizador de paladio (0), tal como por ejemplo tetrakis(trifenil)fosfinapaladio (0). Como apreciaría un experto en la materia, el catalizador de paladio (0) se puede preparar *in situ*.

El procedimiento (h) se realiza convenientemente en presencia de un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo THF o dioxano y a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo, en particular reflujo.

40

Materiales de Partida para el Procedimiento (h)

45 Se puede preparar un compuesto de fórmula (IX) usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

Compuestos de la fórmula M-R³ son compuestos comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos habituales conocidos en la técnica.

50

Procedimiento (i)

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (i)

55 El procedimiento (i) se realiza convenientemente en presencia de un ácido adecuado. Un ácido adecuado es, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado.

El procedimiento (i) se realiza convenientemente en ausencia de disolvente o diluyente, inerte y a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a reflujo, en particular reflujo.

60

Materiales de Partida para el Procedimiento (i)

65 Se puede preparar un compuesto de fórmula (X) usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

Compuestos de la fórmula H-O-alquilo (C1-C6) son compuestos comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos habituales conocidos en la técnica.

Procedimiento (j)

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (j)

- 5 Un grupo desplazable adecuado L^4 en un compuesto de fórmula (XI) es, por ejemplo, halógeno o un grupo sulfonilo, por ejemplo flúor, cloro, metanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo.

La reacción de procedimiento (k) se realiza convenientemente usando condiciones análogas a las descritas anteriormente para el procedimiento (e).

Materiales de Partida para el Procedimiento (j)

- 15 Se puede preparar un compuesto de fórmula (XI) usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

Compuestos de la fórmula H-Xa, (Xb), (Xc), (Xc') o $M-R^3$ son compuestos comercialmente disponibles o se conocen de la bibliografía o se pueden preparar por procedimientos habituales conocidos en la técnica.

Procedimiento k

Condiciones de Reacción para el Procedimiento (k)

- 25 El procedimiento (k) se puede realizar convenientemente en un disolvente o diluyente, inerte, adecuado, por ejemplo, un éter tal como tetrahidrofurano y a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, de 50 a 150°C, en particular en el intervalo de 70 a 140°C.

Materiales de Partida para el Procedimiento (k)

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XII) usando métodos convencionales, por ejemplo como se discutió anteriormente.

- 35 Como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), HXa, (Xb), (Xc), (Xc') y $M-R^3$ bien están comercialmente disponibles, son conocidos por la bibliografía o se pueden preparar usando técnicas conocidas. Por ejemplo, estos compuestos se pueden preparar por procedimientos análogos a los descritos en la patente internacional WO 03/048133. Se dan ejemplos de métodos de preparación para algunos de estos compuestos de ahora en adelante en los ejemplos.

- 40 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando procedimientos habituales convencionales en la técnica, por ejemplo mediante reacciones de sustitución convencionales o de modificaciones de grupos funcionales convencionales bien previamente o inmediatamente a continuación de los procedimientos mencionados anteriormente y dichos procedimientos se incluyen en el aspecto del procedimiento de la invención.

- 50 Ejemplos de los tipos de reacciones de conversión que se pueden usar incluyen la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática o de una reacción de sustitución nucleófila, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química.

- 55 Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado; la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución nucleófila incluyen la introducción de un grupo alcoxi o de un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino o un heterociclo que contenga N usando condiciones habituales. Los ejemplos particulares de reacciones de reducción incluyen la reducción de un grupo carbonilo a un grupo hidroxilo con borohidruro de sodio o de un grupo nitro a un grupo amino por hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o por tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento y los ejemplos particulares de reacciones de oxidación incluyen oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo. Otras reacciones de conversión que se pueden usar incluyen la esterificación catalizada por ácidos de ácidos carboxílicos con alcoholes.

- 65 Un ejemplo de una reacción de conversión adecuada es la conversión de un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 es un grupo alquenilo (C1-C6) en un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 es un grupo alquilo (C1-C6) sustituido por un grupo di-[alquil (C1-C6)]amino o por un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que comprende nitrógeno y uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de: nitrógeno, oxígeno y azufre. Dicha

conversión se puede conseguir usando procedimientos habituales, por ejemplo por conversión del grupo alqueno en un grupo dihidroxialquilo con tetróxido de osmio, oxidación a la correspondiente cetona con un agente de oxidación adecuado (por ejemplo periodato de sodio) y conversión del grupo cetona en el sustituyente deseado como se definió anteriormente, por reacción con la amina apropiada en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio).

Otro ejemplo de una reacción de conversión adecuada es la conversión de un compuesto de fórmula (I), en el que R^3 es un grupo [alcoxi (C1-C6)]carbonilo opcionalmente sustituido, en un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 es un grupo: carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo o di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, opcionalmente sustituido o un grupo -C(O) R^{3b} , opcionalmente sustituido, en el que R^{3b} es como se definió anteriormente. Dicha conversión se puede conseguir usando procedimientos habituales, por ejemplo por reacción del compuesto de fórmula (I) en el que R^3 es un grupo [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, opcionalmente sustituido, con amoníaco, con una amina primaria, secundaria o terciaria, opcionalmente sustituida o con un grupo H- R^{3b} opcionalmente sustituido. Como apreciaría un experto en la materia, esta conversión se podía realizar partiendo del ácido carboxílico y preparando un éster activado, por ejemplo usando cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metil-morfolino, que después se puede hacer reaccionar con la amina necesaria.

Otro ejemplo de una reacción de conversión adecuada es la conversión de un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 es un grupo [alcoxi (C1-C6)]carbonilo en un compuesto de fórmula (I) en el que R^3 es un grupo hidroxi-alquilo (C1-C6). Dicha conversión se puede conseguir usando procedimientos habituales, por ejemplo por reducción usando borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio.

Se apreciará que la preparación de compuestos de fórmula (I) puede implicar, en diversas etapas, la adición y eliminación de uno o más grupos protectores. Los grupos protectores usados en los procedimientos anteriores se pueden elegir en general de cualquiera de los grupos descritos en la bibliografía o conocidos por el químico experto como sea apropiado, para la protección del grupo en cuestión y se pueden introducir por métodos convencionales. Los grupos protectores se pueden eliminar por cualquier método conveniente como se describe en la bibliografía o es conocido por el químico experto, como sea apropiado, para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos de manera que se efectúe la eliminación del grupo protector con la mínima alteración de otros grupos en la molécula.

Se dan a continuación por conveniencia ejemplos específicos de grupos protectores, en que “inferior”, como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al que se aplica tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. En el caso de que se den ejemplos específicos de métodos para la retirada de grupos protectores, a continuación, éstos no son exhaustivos de manera similar. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no específicamente mencionados está, por supuesto, dentro del alcance de la invención.

Un grupo protector de carboxi puede ser el resto de un alcohol alifático o arilalifático, formador de éster o de un silanol formador de éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1 a 20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo (C1 a 12) de cadena lineal o ramificada (por ejemplo isopropilo y terc-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcoxicarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrido y ftalidilo); grupos tri(alquil inferior)sililo (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos tri(alquil inferior)silil-alquilo inferior (por ejemplo trimetilsilietilo) y grupos alqueno (C2-6) (por ejemplo, alilo). Métodos apropiados en particular para la eliminación de grupos protectores de carboxi incluyen, por ejemplo, la escisión catalizada por ácidos, bases, metales o de manera enzimática.

Ejemplos de grupos protectores hidroxi incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo, terc-butilo), grupos alqueno inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos [alcoxi inferior]carbonilo (por ejemplo terc-butoxicarbonilo); grupos [alqueno inferior]oxicarbonilo (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril-[alcoxi inferior]carbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo) y grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen grupos formilo, aril-alquilo inferior (por ejemplo, bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; [alcoxi inferior]carbonilo (por ejemplo terc-butoxicarbonilo); alquenoiloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos aril-[alcoxi inferior]carbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos [alcanoil inferior]oxialquilo (por ejemplo pivaloiloximetilo); grupos trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

Los métodos apropiados para la eliminación de grupos protectores de hidroxi y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o de manera enzimática para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo. Por

ejemplo un grupo protector de terc-butoxicarbonilo puede ser retirado de un grupo amino por una hidrólisis catalizada por ácido usando ácido trifluoroacético.

Se remite al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición, de J. March, publicado por John Wiley & Sons 1.992, para una orientación general sobre las condiciones de reacción y reactivos y a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, de T. Green *et al.*, también publicado por John Wiley & Son, para una orientación general sobre grupos protectores.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo una sal de adición de ácido, se puede obtener, por ejemplo, por reacción de dicho compuesto con un ácido adecuado usando un procedimiento convencional. Cuando se desea obtener la base libre a partir de una sal del compuesto de fórmula (I), se puede tratar una disolución de la sal con una base adecuada, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Como se mencionó anteriormente algunos de los compuestos según la presente invención pueden contener uno o más centros quirales y pueden existir por lo tanto como estereoisómeros. Los estereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, p. ej., cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden ser aislados por separación de un racemato, por ejemplo por cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereoisómeros pueden ser aislados por separación debido a las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía por desorción súbita. Alternativamente, se pueden preparar estereoisómeros particulares por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales en condiciones que no produzcan racemización o epimerización o por derivatización, con un reactivo quiral. Cuando se aísla un estereoisómero específico, se aísla adecuadamente sustancialmente exento de otros estereoisómeros, por ejemplo, conteniendo menos de 20%, particularmente menos de 10% y más particularmente menos de 5% en peso de otros estereoisómeros.

En la sección anterior en relación con la preparación de los compuestos de fórmula (I), la expresión “disolvente inerte” se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, compuestos intermedios o productos de manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

Los expertos en la materia apreciarán que, para obtener compuestos de la invención de una manera alternativa y en algunas ocasiones, más conveniente, las etapas individuales del procedimiento, mencionadas anteriormente, se pueden realizar en un orden diferente y/o las reacciones individuales se pueden realizar en una fase diferente en la ruta global (es decir, se pueden realizar transformaciones químicas sobre compuestos intermedios diferentes a los asociados anteriormente con una reacción particular).

Ciertos compuestos intermedios usados en los procedimientos descritos anteriormente son nuevos y forman un rasgo adicional de la presente invención. Según esto se proporciona un compuesto seleccionado de un compuesto la fórmula (III) y (111-Pg¹) como se definió anteriormente o una sal del mismo. El compuesto intermedio puede estar en forma de sal del compuesto intermedio. No es necesario que dichas sales sean una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, puede ser útil preparar un compuesto intermedio en forma de una sal farmacéuticamente no aceptable si, por ejemplo, dichas sales son útiles en la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En un aspecto, compuestos intermedios particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos intermedios de la fórmula (III) seleccionados de:

2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina y

2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}]pirrolidina

y sales de los mismos.

ES 2 310 406 T3

En otro aspecto, compuestos intermedios particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos intermedios de la fórmula (III) seleccionados de:

5 S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
10 S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
15 S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
20 S-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina y
S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}]pirrolidina

y sales de los mismos.

En otro aspecto, compuestos intermedios particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos intermedios de la fórmula (III-Pg¹) seleccionados de:

30 N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
35 N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
40 N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
45 N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina y
N-(terc-butoxicarbonil)-S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}]pirrolidina

50 y sales de los mismos.

En otro aspecto, compuestos intermedios particulares de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos intermedios de la fórmula (III-Pg¹) seleccionados de:

55 S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
60 S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
65 S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;
S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

ES 2 310 406 T3

S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina;

S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina y

5 S-N-(terc-butoxicarbonil)-S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5}pirrolidina

y sales de los mismos.

10 La actividad y la selectividad de compuestos según la invención se pueden determinar usando un ensayo apropiado como se describe, por ejemplo, en la patente internacional WO 03/048133 y se detalla a continuación.

Ensayos biológicos

15 *Ensayo de Cinasa de IGF-1R*

a) *Clonación, expresión y purificación de proteínas*

20 Una proteína de fusión codificada por una molécula de ADN, que contiene glutatión-S-transferasa (GST), sitio de escisión de trombina y dominio intracelular de IGF-1R (aminoácidos 930-1.367) y referido con posterioridad como GST-IGFR, se construyó y se clonó en pFastBac1 (Life Technologies Ltd, R.U.) usando técnicas clásicas de biología molecular (Molecular Cloning - A Laboratory Manual, Segunda Edición 1.989; Sambrook, Fritsch y Maniatis; Cold Spring Harbour Laboratory Press).

25 La producción de virus recombinante se realizó siguiendo el protocolo del fabricante.

En resumen, el vector pFastBac-1 que contiene GST-IGFR se transformó en células DH10Bac de *E. coli* con el genoma del baculovirus (ADN del báculo) y mediante una transposición en las células, una región del vector pFastBac que contiene gen resistente a la gentamicina y el casete de expresión de GST-IGFR que incluye el activador de polihedrina del baculovirus se transpone directamente en el ADN del báculo. Por selección en gentamicina, kanamicina, tetraciclina y X-gal, dando como resultado colonias blancas, deberían contener GST-IGFR codificador de ADN del báculo recombinante. Se extrajo ADN del báculo de un cultivo a pequeña escala de diversas colonias blancas de BH10Bac y se transfectaron en células Sf21 de *Spodoptera frugiperda*, cultivadas en medio TC100 (Life Technologies Ltd, R.U.) que contiene suero al 10% usando reactivo CellFECTIN (Life Technologies Ltd, R.U.) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se recogieron partículas de virus recogiendo medio de cultivo celular 72 h post-transfección. Se usaron 0,5 ml de medio para infectar 100 ml de cultivo en suspensión de Sf21 con 1×10^7 células/ml. Se recogió medio de cultivo celular 48 h postinfección y se determinó el título de los virus usando un procedimiento de análisis en placa, clásico. Se usaron patrones de virus para infectar células Sf9 y "High 5" a una multiplicidad de infección (MDI) de 3 para determinar la expresión de GST-IGFR recombinante.

La proteína de GST-IGFR se purificó por cromatografía de afinidad en Glutatión-Sepharose seguido por elución con glutatión. En resumen, se lisaron células en HEPES 50 mM pH 7,5 (Sigma, H3375), NaCl 200 mM (Sigma, S7653), cóctel de Inhibidor de Proteasa Completo (Roche, 1 873 580) y DTT 1 mM (Sigma, D9779), de ahora en adelante referido como tampón de lisis. Se cargó sobrenadante de lisado clarificado por una columna cromatográfica empacada con Glutatión Sepharose (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd.). Se lavaron los contaminantes de la matriz con tampón de lisis hasta que la absorbancia UV a 280 nm volvió a la línea de referencia. Se realizó elución con tampón de lisis que contenía glutatión reducido 20 mM (Sigma, D2804) y se combinaron las fracciones que contenían la proteína de fusión de GST y se dializó en un tampón que contenía glicerol que comprendía HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 200 mM glicerol al 10% (v/v), glutatión reducido 3 mM y DTT 1 mM.

55 b) *Ensayo de actividad de cinasa*

Se midió la actividad de la enzima purificada por fosforilación de un péptido poli GluAlaTyr (EAY) 6:3:1 sintético (Sigma-Aldrich Company Ltd, R.U., P3899) usando un sistema de detección ELISA en un formato de 96 pozos.

60

65

ES 2 310 406 T3

b.i) Reactivos usados

Disoluciones patrón

5

200 mM HEPES, pH 7,4 almacenado a 4°C (Sigma, H3375)

10

1 M DTT almacenado a -20°C (Sigma, D9779)

100 mM Na₃VO₄ almacenado a 4°C (Sigma, 56508)

15

1 M MnCl₂ almacenado a 4°C (Sigma, M3634)

1 mM ATP almacenado a -20°C (Sigma, A3377)

20

Neto Tritón X-100 almacenado a temperatura ambiente (Sigma, T9284)

10 mg/ml BSA almacenado a 4°C (Sigma, A7888)

25

Disolución de enzima

Proteína de fusión de GST-IGF-1R a 75 ng/ml en HEPES 100 mM, pH 7,4, DTT 5 mM, Na₃VO₄ 0,25 mM, Tritón X-100 al 0,25%, BSA 0,25 mg/ml, recién preparado.

30

Disolución de co-factor

HEPES 100 mM, pH 7,4, MnCl₂ 60 mM, ATP 5 mM.

35

Substrato poli EAY

Substrato poli (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 de Sigma (P3899). Preparado hasta 1 mg/ml en PBS y almacenado a -20°C.

40

Placas de Ensayo

Inmunoplasmas de 96 pozos Nunc Maxisorp (Life Technologies Ltd, R.U.).

45

Anticuerpos

50

Anticuerpo anti-fosfotirosina, monoclonal de Upstate Biotechnology Inc., NY, USA (UBI 05-321). Diluidos 3 µl en 11 ml de PBS/T + BSA al 0,5% por placa de ensayo. Anticuerpo secundario conjugado HRP IgG de oveja - anti-ratón de Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd. (NXA931). Diluidos 20 µl de patrón en 11 ml de PBS/T + BSA al 0,5% por placa de ensayo.

55

Disolución TMB

Disolver comprimido de TMB de 1 mg (Sigma T5525) en 1 ml de DMSO (Sigma, D8779) en la oscuridad, durante 1 hora, a temperatura ambiente. Añadir esta disolución a 9 ml de tampón de fosfato-citrato 50 mM, recién preparado, pH 5,0 + perborato de sodio al 0,03% [1 cápsula de tampón (Sigma P4922) por 100 ml de agua destilada].

60

La disolución patrón es H₂SO₄ 1 M (Fisher Scientific UK Cat. N°. S/9200/PB08).

Compuesto de ensayo

65

Disolver en DMSO a 10 mM, después diluciones en agua destilada para dar un intervalo de 200 a 0,0026 µM en DMSO al 1-2% concentración final en pozo de ensayo.

ES 2 310 406 T3

b.ii) *Protocolo de ensayo*

Se diluyó el sustrato de poli EAY a 1 $\mu\text{g/ml}$ en PBS y después se dispensó en una cantidad de 100 μl por pozo en una placa de 96 pozos. Se selló la placa y se incubó durante la noche a 4°C. Se desechó el exceso de disolución de poli EAY y se lavó la placa (2x PBS/T; 250 μl de PBS por pozo), secado con papel secante entre lavados. Se lavó después la placa de nuevo (1x HEPES 50 mM, pH 7,4; 250 μl por pozo) y se secó con papel secante (esto es importante para eliminar los niveles de fosfato de fondo). Se añadieron 10 μl de disolución de compuesto de ensayo con 40 μl de disolución de cinasa a cada pozo. Después se añadieron 50 μl de disolución de co-factor a cada pozo y se incubó la placa durante 60 minutos, a temperatura ambiente.

Se vació la placa (es decir, se desechó el contenido) y se lavó dos veces con PBS/T (250 μl por pozo), secado con papel secante entre cada lavado. Se añadieron 100 μl de anticuerpo de antifosfotirosina, diluido, por pozo y se incubó la placa durante 60 minutos, a temperatura ambiente.

Se vació la placa de nuevo y se lavó dos veces con PBS/T (250 μl por pozo), secado con papel secante entre cada lavado. Se añadieron 100 μl de anticuerpo IgG de oveja - anti-ratón, diluido, por pozo y se dejó la placa durante 60 minutos, a temperatura ambiente. Se desechó el contenido y se lavó la placa dos veces con PBS/T (250 μl por pozo), secado con papel secante entre cada lavado. Se añadieron 100 μl de disolución de TMB por pozo y se incubó la placa durante 5-10 minutos, a temperatura ambiente (la disolución se volvió azul en presencia de peroxidasa de rábano).

Se detuvo la reacción con 50 μl de H_2SO_4 por pozo (se volvió amarilla la disolución azul) y se leyó la placa a 450 nm en una lectora de placas Versamax (Molecular Devices Corporation, CA, USA) o similar.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos presentaban un IC_{50} en el ensayo anterior menor que 100 μM .

c) *Inhibición de la proliferación celular estimulada por IGF*

Se ha descrito la construcción de receptor de IGF-1 humano sobreexpresado en fibroblastos de murina (NIH3T3) por Lammers *et al* (EMBO J, 8, 1.369-1.375, 1.989). Estas células muestran una respuesta proliferativa a IGF-I que se puede medir por incorporación de BrdU a ADN recién sintetizado. Se determinó la potencia del compuesto ya que causa la inhibición de la proliferación estimulada por IGF en el ensayo siguiente:

c.i) *Reactivos usados*

Proliferación Celular ELISA, BrdU (colorimétrico) [Boehringer Mannheim (Diagnostics and Biochemicals) Ltd, R.U. Cat n°. 1 647 229].

DMEM, FCS, Glutamina, HBSS (todos de Life Technologies Ltd., R.U).

FBS Arrastrado con Carbón vegetal/Dextrano (HyClone SH30068.02, Perbio Science UK Ltd).

BSA (Sigma, A7888).

IGF-1 recombinante humano Animal/grado medio (GroPep Limited ABN 78 008 176 298, Australia. Cat N°. IU 100).

Preparación y Almacenamiento de IGF

Se reconstituyeron 100 μg de IGF liofilizado en 100 μl de HCl 10 mM.

Se añadieron 400 μl de BSA 1 mg/ml en PBS

alícuotas de 25 μl @ IGF-1 200 $\mu\text{g/ml}$

Almacenado a -20°C.

Para Análisis

10 μl de IGF patrón + 12,5 ml de medio de crecimiento para dar patrón 8X de 160 ng/ml.

ES 2 310 406 T3

Medio de crecimiento completo

DMEM, FCS al 10%, glutamina 2 mM.

Medio de inanición

DMEM, FCS arrastrado por carbón vegetal/dextrano al 1%, glutamina 2 mM.

Compuesto de Ensayo

Se disuelven inicialmente los compuestos en DMSO a 10 mM, seguido por diluciones en DMEM + FCS al 1%+ glutamina para dar un intervalo de 100 a 0.045 μ M en concentración final de DMSO 1- 0,00045% en pozo para análisis.

c.ii) Protocolo de análisis

Día 1

Se recogieron células NIH3T3/IGFR de crecimiento de manera exponencial y se sembraron en medio de cultivo completo en una placa de grado cultivo de tejido de 96 pozos, de fondo plano (Costar 3525) a $1,2 \times 10^4$ células por pozo, en un volumen de 100 μ l.

Día 2

Se retiró cuidadosamente el medio de cultivo de cada pozo usando una pipeta multicanal. Se enjuagaron cuidadosamente los pozos, tres veces, con 200 μ l con HBSS. Se añadieron 100 μ l de medio de inanición a cada pozo y se volvió a incubar la placa durante 24 horas.

Día 3

Se añadieron 50 μ l de un concentrado 4X de compuesto de ensayo a los pozos apropiados. Se incubaron células durante 30 minutos con compuesto solo antes de la adición de IGF. Para células tratadas con IGF, se añadió un volumen apropiado (es decir, 25 μ l) de medio de inanición para preparar un volumen final por pozo hasta 200 μ l, seguido por 25 μ l de IGF-1 a 160 ng/ml (para dar una concentración final de 20 ng/ml). Las células de control no estimuladas con IGF también tuvieron un volumen apropiado (es decir, 50 μ l) de medio de inanición añadido para preparar un volumen final por pozo hasta 200 μ l. Se volvió a incubar la placa durante 20 horas.

Día 4

Se evaluó la incorporación de BrdU en las células (después de un periodo de incorporación de 4 h) usando la BrdU Proliferación Celular Elisa según el protocolo del fabricante.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos tenían un IC_{50} en el ensayo anterior menor que 50 M.

d) Mecanismo del Análisis de Acción

Se determinó la inhibición de la transducción de las señales mediadas por IGF-IR midiendo los cambios en la fosforilación de IGF-IR, Akt y MAPK (ERK1 y 2) en respuesta a la estimulación de IGF-I de células MCF-7 (ATCC N°. Hub-22). Se proporcionó una medición de la selectividad por el efecto en la fosforilación MAPK en respuesta a EGF en la misma línea celular.

d.i) Reactivos usados

Medio RPMI 1.640, medio RPMI 1.640 sin Rojo de Fenol, FCS, Glutamina (todos de Life Technologies Ltd., R.U.).

FBS Arrastrado por Carbón vegetal/Dextrano (HyClone SH30068.02, Perbio Science R.U. Ltd).

SDS (Sigma, L4390).

ES 2 310 406 T3

2-mercaptoetanol (Sigma, M6250).

Azul de bromofenol (Sigma, B5525).

5 Ponceau S (Sigma, P3504).

Base Tris (base TRIZMA™, Sigma, T1503).

Glicina (Sigma, G7403).

10 Metanol (Fisher Scientific UK Cat. N°. M/3950/21).

Polvo de leche seco (Marvel™, Premier Brands UK Ltd.).

15 IGF-1 recombinante humano Animal/grado medio (GroPep Limited ABN 78 008 176 298, Australia. Cat N°. IU 100).

EGF recombinante humano (Promega Corporation, WI, USA. Cat. N°. G5021).

20 *Medio de cultivo completo*

RPMI 1.640, FCS al 10%, glutamina 2 mM

25 *Medio de inanición*

Medio RPMI 1640 sin Rojo de Fenol, FCS arrastrado por carbón vegetal/dextrano al 1%, glutamina 2 mM.

30 *Compuesto de Ensayo*

Se disolvieron inicialmente los compuestos en DMSO a 10 mM, seguido por diluciones en medio RPMI 1640 sin Rojo de Fenol+ FCS al 1%+ glutamina 2 mM, para dar un intervalo de 100 a 0.045 μ M en concentración final de
35 DMSO 1- 0,00045% en pozo para análisis.

Tampón de transferencia Western

40 Base Tris 50 mM, glicina 40 mM, SDS al 0,04%, metanol al 20%.

Tampón Laemmli x2

45 Tris-HCl 100 mM, pH 6,8, glicerol al 20%, SDS al 4%.

Tampón de muestra x4

50 2-mercaptoetanol 200 mM, azul de bromofenol al 0,2% en agua destilada

Anticuerpos Primarios

55 IGF-1R β anti-humano de conejo (Santa Cruz Biotechnology Inc., USA, Cat. N°. sc-713) Anti-insulina de conejo/IGF-1R [pYpY^{1162/1163}] Doble Fosfoespecífico (BioSource International Inc, CA, USA. Cat N°. 44-8041).

Anti-PKBa/Akt de ratón (Transduction Laboratories, KY, USA. Cat. N°. P67220) Anti-Fosfo-Akt de Conejo (Ser473) (Cell Signalling Technology Inc, MA, USA. Cat. N°. #9271).

60 Cinasa MAP anti-p44/p42 de conejo (Cell Signalling Technology Inc, MA, USA. Cat. N°. #9102).

Cinasa MAP anti-Fosfo p44/p42 de conejo (Cell Signalling Technology Inc, MA, USA. Cat. N°. #9101).

65 Clon de anti-actina de ratón AC-40 (Sigma-Aldrich Company Ltd, RU, A4700).

Diluciones de anticuerpo

Anticuerpo	Dilución en PBST	Anticuerpo Secundario en PBST
IGFR	1:200 con leche al 5%	Anti-conejo con leche al 5%
Fosfo-IGFR	1:1.000 con leche al 5%	Anti-conejo con leche al 5%
Akt	1:1.000 con leche al 5%	Anti-ratón con leche al 5%
FosfoAkt	1:1.000 con leche al 5%	Anti-conejo con leche al 5%
MAPK	1:1.000 con leche al 5%	Anti-conejo con leche al 5%
Fosfo-MAPK	1:1.000 con leche al 5%	Anti-conejo con leche al 5%
Actina	1:1.000 con leche al 5%	Anti-ratón con leche al 5%

Anticuerpos secundarios

HRP unido, cabra anti-conejo (Cell Signalling Technology Inc, MA, USA. Cat. N°.#7074).

Conjugado de HRP IgG oveja - anti-ratón (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd. Cat. N° NXA931).

Anti-conejo diluido a 1:2.000 en PBST + leche al 5%.

Anti-ratón diluido a 1:5.000 en PBST + leche al 5%.

*d.ii) Protocolo de Análisis**Tratamiento de las células*

Se pusieron en placas de cultivo células MCF-7, en una placa de 24 pozos, a 1×10^5 células/pozo, en 1 ml de medio de crecimiento completo. Se incubó la placa durante 24 horas para permitir que se sedimentaran las células. Se eliminó el medio y se lavó la placa con cuidado, 3 veces, con 2 ml/pozo de PBS. Se añadió a cada pozo 1 ml de medio de inanición y se incubó la placa durante 24 horas para privar de suero a las células.

Después se añadieron 25 μ l de cada dilución de compuesto y se incubaron las células y el compuesto, durante 30 minutos, a 37°C. Después de 30 minutos de incubación del compuesto, se añadieron a cada pozo 25 μ l de IGF (para concentración final 20 ng/ml) o EGF (para concentración final 0,1 ng/ml) como fue apropiado y se incubaron las células con el IGF o EGF, durante 5 minutos, a 37°C. Se eliminó el medio (por pipeteo) y después se añadieron 100 μ l de tampón Laemmli 2x. Se almacenaron las placas a 4°C hasta que se recogieron las células. (La recogida debería tener lugar en menos de 2 horas siguiendo a la adición de tampón Laemmli a las células).

Para recoger las células, se usó una pipeta para aspirar repetidamente y expulsar la mezcla de tampón Laemmli/células y transferirla a un tubo Eppendorf de 1,5 ml. Los lisados de células recogidas se mantuvieron a -20°C hasta que se requirieron. Se pudo determinar la concentración de proteínas de cada lisado usando el estuche de análisis de proteínas DC (Bio-Rad Laboratories, USA, según las instrucciones del fabricante).

Técnica del método Western

Se prepararon muestras de células con tampón de muestra 4x, se inyectó con una aguja de calibre 21 y se hirvió durante 5 minutos. Se cargaron muestras a volúmenes iguales y un escalonado de peso molecular en geles Bis-Tris al 4-12% (Invitrogen BV, Países Bajos) y se hicieron pasar los geles en un aparato Mini-Cell XCell SureLock™ (Invitrogen) con las disoluciones proporcionadas y según las instrucciones del fabricante. Los geles se secaron con papel secante sobre membrana Hybond C Extra™ (Amersham Pharmacia Biotech UK Ltd.) durante 1 hora, a 30 volts, en el aparato Mini-Cell XCell SureLock™, usando tampón de transferencia Western. Se mancharon las membranas secadas con papel secante con Ponceau S al 0,1% para visualizar las proteínas transferidas y cortar después en tiras horizontalmente para múltiples incubaciones de anticuerpo según los patrones de peso molecular. Las tiras separadas se usaron para la detección de IGF-1R, Akt, MAPK y control de actina.

ES 2 310 406 T3

Se bloquearon las membranas durante 1 hora, a temperatura ambiente, en PBST + disolución de leche al 5%. Después se colocaron las membranas en 3 ml de disolución de anticuerpo primario, en placas de 4 pozos y se incubaron las placas durante la noche a 4°C. Se lavaron las membranas en 5 ml de PBST, 3 veces durante 5 minutos cada lavado. Se preparó la disolución de anticuerpo secundario conjugado de HRP y se añadieron por membrana 5 ml. Se incubaron las membranas durante 1 hora, a temperatura ambiente, con agitación. Se lavaron las membranas en 5 ml de PBST, 3 veces durante 5 minutos cada lavado. Se preparó la disolución de ECL (SuperSignal ECL, Pierce, Perbio Science R.U. Ltd) y se incubó con las membranas durante 1 minuto (según las instrucciones del fabricante), seguido por exposición a película sensible a la luz y desarrollo.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos tenían un IC_{50} en el ensayo anterior menor que 20 μM .

Como ejemplo, la siguiente Tabla ilustra la actividad de compuestos representativos según la invención. La columna 2 de la Tabla muestra datos de IC_{50} del Ensayo (c) descrito anteriormente para la inhibición de proliferación estimulada por IGF en receptor IGF-1 humano sobreexpresado en fibroblastos de murina (NIH3T3).

Ejemplo Número	IC_{50} (μM) - Ensayo (c)
1	0,040
3	0,006
7	0,004

Hemos encontrado que los compuestos de la presente invención poseen propiedades antiproliferativas tales como propiedades anticáncer que se cree que surgen de su actividad inhibidora de tirosina cinasa de IGF-1R. Además, algunos de los compuestos según la presente invención poseen sustancialmente mejor eficacia contra la tirosina cinasa de IGF-1R que contra otras enzimas tirosina cinasas. Tales compuestos poseen la eficacia suficiente contra la tirosina cinasa de IGF-1R, para que se puedan usar en una cantidad suficiente para inhibir la tirosina cinasa de IGF-1R aunque demostrando poca actividad o significativamente inferior, contra otras tirosina cinasas. Tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento eficaz de, por ejemplo, tumores conducidos por IGF-1R.

De acuerdo con esto, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas sólo o en parte por tirosina cinasa de IGF-1R, es decir los compuestos se pueden usar para producir un efecto modulador o inhibidor de tirosina cinasa de IGF-1R en un animal de sangre caliente con necesidad de dicho tratamiento. Así los compuestos de la presente invención proporcionan un método para el tratamiento de células malignas, caracterizado por modulación o inhibición de la tirosina cinasa de IGF-1R. En particular se pueden usar los compuestos de la invención para producir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o anti-invasivo mediado sólo o en parte por la modulación o inhibición de tirosina cinasa de IGF-1R. En particular, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o el tratamiento de esos tumores que son sensibles a la modulación o inhibición de tirosina cinasa de IGF-1R que está implicada en las etapas de transducción de la señal que conducen a proliferación y supervivencia de estas células tumorales. De acuerdo con esto se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento y/o la prevención de una serie de enfermedades/afecciones proliferativas e hiperproliferativas, ejemplos de las cuales incluyen los siguientes tumores malignos:

- (1) carcinoma, incluyendo el de: vejiga, cerebro, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, próstata, estómago, cervix, colon, tiroides y piel;
- (2) tumores hematopoyéticos de linaje de los linfocitos, incluyendo leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B y linfoma de Burkett;
- (3) tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, leucemia promielocítica y mieloma múltiple;
- (4) tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma y
- (5) otros tumores, incluyendo: melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.

Se espera que los compuestos de la invención sean especialmente útiles en el tratamiento de tumores de mama, colon y próstata y en el tratamiento de mieloma múltiple.

Según este aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

Así, según este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la preparación de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

5 Un método para producir un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

10 Según un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

15 Según un aspecto más de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la preparación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo, efecto que se produce sólo o en parte por inhibición de la tirosina cinasa de IGF-1R en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

20 Un método para producir un efecto anti-proliferativo, efecto que es producido sólo o en parte por inhibición de tirosina cinasa de IGF-1R, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

25 Según un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la producción de un efecto antiproliferativo, efecto que se produce sólo o en parte por inhibición de la tirosina cinasa de IGF-1R en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

30 Según un aspecto más de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección (por ejemplo un cáncer, como se menciona en la presente memoria) mediada sólo o en parte por la tirosina cinasa de IGF-1R.

35 Un método para tratar una enfermedad o afección (por ejemplo un cáncer, como se menciona en la presente memoria) mediada sólo o en parte por la tirosina cinasa de IGF-1R, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

40 Según un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección (por ejemplo un cáncer, como se menciona en la presente memoria) mediada sólo o en parte por tirosina cinasa de IGF-1R.

45 Según un aspecto más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la preparación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de esos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasa de IGF-1R implicada en las etapas de transducción de la señal que conducen a la proliferación de células tumorales.

50 Un método para la prevención o tratamiento de esos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasa de IGF-1R, implicada en las etapas de transducción de la señal que conducen a la proliferación y/o supervivencia de células tumorales en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

55 Según un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o tratamiento de esos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasa de IGF-1R, implicada en las etapas de transducción de la señal que conduce a la proliferación y/o supervivencia de células tumorales.

60 Según un aspecto más de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la preparación de un medicamento para uso para proporcionar un efecto inhibidor de tirosina cinasa de IGF-1R.

Un método para proporcionar un efecto inhibidor de tirosina cinasa de IGF-1R en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

65 Según un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para proporcionar un efecto inhibidor de tirosina cinasa de IGF-1R.

Según un aspecto más de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un cáncer, por ejemplo un cáncer seleccionado de: leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de las vías biliares, óseo, de la vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, cervical, endometrial, gástrico, cabeza y cuello, hepático, pulmón, muscular, neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de las membranas pleural/peritoneal, de próstata, renal, de la piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval.

Un método para tratar un cáncer, por ejemplo un cáncer seleccionado de: leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de las vías biliares, óseo, de la vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, cervical, endometrial, gástrico, cabeza y cuello, hepático, de pulmón, muscular, neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de las membranas pleural/peritoneal, de próstata, renal, de la piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, con necesidad de dicho tratamiento, puede comprender administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

Según un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer, por ejemplo un cáncer seleccionado de: leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de las vías biliares, óseo, de la vejiga, cerebro/SNC, mama, colorrectal, cervical, endometrial, gástrico, cabeza y cuello, hepático, de pulmón, muscular, neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de las membranas pleural/peritoneal, de próstata, renal, de la piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval.

Como se mencionó anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo, entre otras cosas, del hospedador tratado, la ruta de administración y la importancia de la enfermedad que se esté tratando.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de un pro-fármaco, por el que nos referimos a un compuesto que se descompone en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, para liberar un compuesto de la invención. Se puede usar un pro-fármaco para modificar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un pro-fármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que puede estar unido un grupo modificador de las propiedades. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster escindibles *in vivo* que se pueden formar en un ácido carboxílico o un grupo hidroxil en un compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con esto, la presente invención incluye los compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, cuando se hacen disponibles por síntesis orgánica y cuando se hacen disponibles en el cuerpo de un ser humano o de un animal mediante escisión de un pro-fármaco de los mismos. De acuerdo con esto, la presente invención incluye los compuestos de fórmula (I) que se producen por medio de síntesis orgánica y también los compuestos que son producidos en el cuerpo humano o de un animal mediante metabolismo de un compuesto precursor, esto es un compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto producido de manera sintética o un compuesto producido de manera metabólica.

Un pro-fármaco farmacéuticamente aceptable, adecuado, de un compuesto de fórmula (I) es uno que está basado en el criterio médico razonable que sea adecuado para su administración al cuerpo humano o de un animal sin actividades farmacológicas indeseadas y sin toxicidad excesiva.

Se han descrito diversas formas de pro-fármaco, por ejemplo en los siguientes documentos:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol.42 pág. 309 a 396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1.985);
- b) *Design of Pro-drugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1.985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application de Pro-drugs", editado por H. Bundgaard, pág. 113 a 191 1.991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Review* 8, 1 a 38 (1.992) y
- e) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1.988).

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar por sí mismos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en que el compuesto de fórmula (I)/sal (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador, farmacéuticamente aceptable.

Así, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador, farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como: comprimidos, tabletas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como: cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas

u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflado (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa, estéril, para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como supositorio para dosificación rectal).

5

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

10 La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, con un adyuvante, diluyente o portador, farmacéuticamente aceptable.

15 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica individual variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

20

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula (I) variará naturalmente según la naturaleza y la importancia de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios bien conocidos de la medicina.

25 Cuando se usa un compuesto de fórmula (I) para fines terapéuticos o profilácticos, se administrará generalmente de manera que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dado si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una ruta parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Sin embargo se prefiere la administración oral, en particular en forma de comprimidos. Típicamente, las formas farmacéuticas unitarias contendrán aproximadamente de 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

30

El tratamiento anti-proliferativo definido anteriormente se puede aplicar como un único tratamiento o puede implicar, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

35

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y asociaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfámi-
40 da, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antra-
45 ciclinas como: adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como: vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de polioquina) e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

45

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y idoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina y bus-
50 serelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

50

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de las cinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solici-
55 tud de Patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpiridil]-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem. 2004, 47, 6.658-6.661) e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno urocinasa o anticuerpos a Heparanasa);

55

60

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento y anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225]); tales inhibidores
65 también incluyen inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina cinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-

65

(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento del hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tal como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como los inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular por cinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl cinasa, inhibidores de cinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento de tipo insulina); inhibidores de la aurora cinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina tales como los inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

- (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales anti-vascular bevacizumab (AvastinTM) e inhibidores de tirosina cinasa del receptor de VEGF, tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en la patente internacional WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en la patente internacional WO 00/47212), vatalariib (PTK787; en la patente internacional WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; en la patente internacional WO 01/60814), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacionales WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha v \beta 3$ de la integrina y angiostatina)];
- (vi) agentes del daño vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) tratamientos antisentido, por ejemplo los que están dirigidos a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) propuestas de tratamiento génico, que incluyen por ejemplo propuestas para sustituir genes anormales tales como p53 anormal o BRCA1 ó BRCA2 anormales, propuestas de GDEPT (tratamiento con profármacos enzimáticos dirigidos a genes, por sus siglas en inglés), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y propuestas para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como tratamiento génico de resistencia a múltiples fármacos y
- (ix) propuestas de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo propuestas *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, propuestas para disminuir la energía de células T, propuestas usando células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citocinas, propuestas que usan líneas celulares tumorales transfectadas por citocinas y propuestas que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de asociación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de administración descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de administración homologado.

Según este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente y un agente antitumoral adicional como se definió anteriormente, para el tratamiento conjunto del cáncer.

Aunque los compuestos de fórmula (I) tienen valor principalmente como agentes terapéuticos para uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también son útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de las tirosina cinasas de IGF-1R. Así, son útiles como patrones farmacológicos para el uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

Ejemplos

La invención se describirá ahora además con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos: en que, a menos que se indique de otro modo:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se realizaron a temperatura ambiente o normal, esto es, a una temperatura en el intervalo de 18 a 25°C;
- (ii) las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4.000 Pascales; 4,5-30 mm Hg) con una temperatura del baño de hasta 60°C;

ES 2 310 406 T3

- (iii) cromatografía significa cromatografía por desorción súbita en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se dan únicamente a título ilustrativo;
- (v) los productos finales tuvieron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) y/o datos espectrales de masas;
- (vi) los rendimientos se dan para ilustración solamente y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente de los procedimientos; las preparaciones se repitieron si se requirió más material;
- (vii) cuando se dan, los datos de RMN son en forma de valores delta para protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinado a 300 MHz, en DMSO- d_6 a menos que se indique de otro modo. Se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho. En el caso de que los espectros RMN sean anchos (debido a rotación impedida o intercambio de protones lento), los espectros RMN se barrieron a 100°C;
- (viii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se usan unidades y símbolos del SI;
- (ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v) y
- (x) los espectros de masa se barrieron con una energía electrónica de 70 electrón volts en el modo de ionización química (IQ) usando una sonda de exposición directa; en el caso de que se indique, la ionización se efectuó por impacto electrónico (IE), bombardeo con átomos rápidos (FAB, por sus siglas en inglés) o electrospray (ESP, por sus siglas en inglés); se dan los valores para m/z ; de manera general, sólo se indican los iones que indican la masa principal y, a menos que se exprese de otro modo, el ión de masa citado es (MH)⁺;
- (xi) se han usado las siguientes abreviaturas:

THF	tetrahidrofurano;
EtOAc	acetato de etilo;
DCM	diclorometano;
DMSO	dimetilsulfóxido;
DIPEA	diisopropiletilamina;
NMP	N-metilpirrolid-2-ona;
tBuOH	alcohol terc-butílico;
TFA	ácido trifluoroacético;
DMF	N,N-dimetilformamida y
DMA	N,N-dimetilacetamida.

Ejemplo 1

S-2-[2-{3-(3-Etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (66 mg, 0,29 mmoles), S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (92 mg, 0,35 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (101 μ l, 0,58 mmoles) en dioxano (4 ml) se calentó a 150°C, durante una hora, con irradiación de microondas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se eliminaron los volátiles por evaporación y se purificó el resto por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico 2 M/DCM (0:100 aumentando su polaridad a 10:90). Se trituró el producto purificado con dietil éter para dar el compuesto del título (20 mg, 15%) como un sólido cremoso; Espectro RMN (DMSO- d_6 + d_4 -ácido acético a 100°C) 1,30 (t, 3H); 2,05 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,30-2,40 (m, 2H); 2,65-2,80 (m, 2H); 4,45 (c, 2H); 5,45 (dd, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 8,25 (m, 2H); Espectro de Masa 448 [MH]⁺.

ES 2 310 406 T3

El material de partida 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina se preparó como sigue:

Se añadió carbonato de sodio sólido (1,2 g, 11,3 mmoles) a una disolución de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (1,7 g, 10,3 mmoles) y 5-amino-3-metil-1H-pirazol (1,0 g, 10,3 mmoles) en etanol seco (50 ml) y se calentó la mezcla y se agitó a 42°C, durante 3 días. Se permitió que se enfriara la mezcla, se eliminó el material insoluble por filtración y se lavó la almohadilla de filtrado con etanol (10 ml). Se eliminaron los volátiles del líquido filtrado por evaporación, manteniendo la temperatura del baño por debajo de 40°C. El residuo se purificó inmediatamente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/DCM (5:95 aumentando en polaridad a 20:80) para dar 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (758 mg, 33%) como un sólido blanco; Espectro RMN (CDCl₃) 2,17 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 5,88 (a s, 1H); 7,85 (a s, 1H); 8,80 (a s, 1H); Espectro de Masa 224 [MH]⁺.

El material de partida S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina se preparó como sigue:

Se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (19,7 ml, 117 mmoles) a una disolución de n-butilitio (69,3 ml de una disolución 1,6 M en hexano, 111 mmoles) en THF anhidro (200 ml) a -76°C, en una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla de reacción a -70°C, durante 15 minutos, después se permitió que se calentara a 0°C y se agitó durante unos 30 minutos adicionales antes de que se enfriara a -76°C. Se añadió gota a gota 2-cloropirazina (10 g, 87,3 mmoles) de manera que se mantuvo la temperatura de la reacción por debajo de -70°C. Después se agitó la mezcla de reacción a -70°C, durante 30 minutos. Después se añadió formiato de etilo (7,5 ml, 98 mmoles) de manera que la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de -70°C. Después se agitó la mezcla de reacción a -70°C, durante 1,5 horas. Se añadió ácido acético glacial (13 ml, 218 mmoles), a -70°C y se permitió que se calentara la mezcla a temperatura normal y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se añadió el resto disuelto en etanol (100 ml) e hidroxilamina (6,83 g, 105 mmoles) y trietilamina (24,2 ml, 175 mmoles). Se calentó la mezcla a 50°C, durante 18 horas y se eliminaron después los volátiles por evaporación. El resto fue disuelto en dietil éter y se eliminó todo material insoluble restante por filtración. Se lavó con agua el líquido filtrado, se eliminó el disolvente de la capa orgánica por evaporación y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM, después con dietil éter/DCM (1:4) y finalmente con EtOAc para dar la oxima del 3-cloropirazin-2-carboxaldehído (5,21 g, 37,9%) como un sólido; Espectro RMN 8,37 (s, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 12,25 (s, 1H).

Una mezcla de oxima del 3-cloropirazin-2-carboxaldehído (4 g, 25,4 mmoles) y S-N-terc-butoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparado como se describe en Bull. Soc. Chim. Fr. 1.997, 134, 141-144 y J. Med. Chem. 1.994, 37, 4.455-4.463) (5,94 g, 30,48 mmoles) en DCM (200 ml) se agitó a 0°C y se añadió gota a gota, durante una hora, hipoclorito de sodio (28,9 ml de una disolución acuosa al 13%, 50,8 mmoles), después se permitió que la mezcla se calentara a temperatura normal. Se separó la fase orgánica y se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (100:0 aumentando en polaridad a 50:50). Se disolvió el producto parcialmente purificado en DCM (50 ml) y se añadió TFA (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 1 hora. Se añadió agua (100 ml) y se lavó la mezcla con DCM (2 x 50 ml).

Se alcalinizó la porción acuosa a pH 9 por adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla acuosa con DCM (4 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,83 g, 29%) como un aceite pardo; Espectro RMN (CDCl₃) 2,00-2,20 (m, 3H); 2,40 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 4,60 (dd, 1H); 6,95 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,85 (d, 1H); Espectro de Masa 251 [MH]⁺.

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (1,22 g, 14,6 mmoles) a una disolución de S-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,83 g, 7,3 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,91 g, 8,7 mmoles) en DCM (150 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 18 horas. Se lavó la mezcla con agua (100 ml), se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (100:0 aumentando en polaridad a 0:100) para dar S-N-terc-butoxicarbonil-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,08 g, 42%) como un aceite claro; Espectro RMN (CDCl₃) 1,30-1,50 (m, 9H); 2,00 (m, 2H); 2,20 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 3,40-3,70 (m, 2H); 5,10 (m, 1H); 6,70 (m, 1H); 8,45 (a s, 1H); (8,60 (a s, 1H); Espectro de Masa 295 [MH-C₄H₉]⁺.

Se añadió S-N-terc-butoxicarbonil-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (150 mg, 0,42 mmoles) a etóxido de sodio (4 ml de una disolución al 21% en etanol) y se calentó la mezcla a 70°C, durante 30 minutos, con irradiación de microondas. Se eliminaron los volátiles por evaporación, se añadió agua (50 ml) al residuo y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se disolvió el residuo en DCM (10 ml) y se añadió TFA (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante una hora. Se concentró la mezcla por evaporación y se hizo pasar por una columna SCX-2 eluyendo con metanol para eluir las impurezas neutras y después con amoníaco metanólico 2 M para eluir el producto. Se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (92 mg, 84%) como un aceite pardo; Espectro RMN (CDCl₃) 1,55 (t, 3H); 2,00-2,25 (m, 3H); 2,45 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 4,60 (c, 2H); 4,70 (t, 1H); 6,98 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); Espectro de Masa 261 [MH]⁺.

Ejemplo 2

S-2-[2-{3-(3-Etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

- Una mezcla de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (66 mg, 0,28 mmoles), S-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (88 mg, 0,34 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,097 ml, 0,56 mmoles) en dioxano (4 ml) se calentó a 70°C, con irradiación de microondas, durante una hora. Se eliminaron los volátiles por evaporación y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con amoníaco metanólico 2 M/DCM (0:100 aumentando en polaridad a 10:90), después se volvió a purificar el material purificado por HPLC de fase inversa usando una columna C 18, eluyendo con agua/acetonitrilo/TFA (95:5:0,2 disminuyendo en polaridad a 0:100:0,2). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se pasaron por una columna de intercambio iónico Isolute SCX-2. Se eluyó la columna con metanol para eluir cualquier material neutro, seguido por amoníaco metanólico 2 M para eluir el producto. Se eliminó el disolvente por evaporación para dar el compuesto del título (12 mg, 10%) como un sólido cremoso; Espectro RMN (DMSO-*d*₆ + *d*₄-ácido acético a 100°C) 1,30 (t, 3H); 2,00-2,15 (m, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,40 (m, 1H); 3,55 (c, 2H); 3,70 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,50 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,10 (a s, 1H); 7,45 (a s, 1H); 7,55 (a s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); Espectro de Masa 447 [MH]⁺.

El material de partida S-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina se preparó como sigue:

- Se añadió S-N-terc-butoxicarbonil-2-[3-(3-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (150 mg, 0,42 mmoles) a etilamina (4 ml de una disolución 2M en THF) y se calentó la mezcla a 70°C, durante 90 minutos, con irradiación de microondas. Se eliminaron los volátiles por evaporación, se disolvió el residuo en DCM (10 ml) y se añadió TFA (3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal durante 2 horas. Se concentró la mezcla por evaporación y se hizo pasar por una columna SCX-2 eluyendo con metanol para eliminar las impurezas neutras y después con amoníaco metanólico 2 M para eluir el producto. Se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-2-[3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (88 mg, 80%) como un aceite pardo; Espectro RMN (CDCl₃) 1,40 (t, 3H); 2,00-2,20 (m, 3H); 2,45 (m, 1H); 3,20-3,40 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 4,65 (dd, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,50 (a s, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); Espectro de Masa 260 [MH]⁺.

Ejemplo 3

S-2-[2-{3-(2-Metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

- Una mezcla de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (165 mg, 0,74 mmoles), S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (256 mg, 1,1 mmoles), N,N-diisopropilamina (0,345 ml, 2,0 mmoles) en hexanol (10 ml) se calentó a 130°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/metanol (100:0 aumentando en polaridad a 92:8). Se trituró el producto purificado con éter/hexanos y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (122 mg, 31%); Espectro RMN 2,03-2,1 (m, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,32-2,43 (m, 1H); 2,59 (s, 3H); 3,68-3,78 (m, 2H); 5,47 (d, 1H); 6,04 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 11,50 (s, 1H); Espectro de Masa 417 [MH]⁺.

El material de partida S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina se preparó como sigue:

- Una mezcla de la 3-hidroximetil-2-metilpiridina (9,0 g, 73,1 mmoles) y dióxido de manganeso (IV) (28,1 g, 322 mmoles) en DCM (100 ml) se calentó para hacerla hervir a reflujo, durante dos días. Se eliminaron los insolubles por filtración por tierra de diatomeas y se lavó la almohadilla de filtrado con metanol/DCM. Se eliminó el disolvente del líquido filtrado por evaporación para dar 2-metilpiridina-3-carboxaldehído (7,5 g, 85%) como un aceite; Espectro RMN 2,78 (s, 3H); 7,43 (dd, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,66 (dd, 1H).

- Se añadió una disolución de hidrocloreto de hidroxilamina (3,16 g, 45,1 mmoles) en agua (15 ml) a una disolución enfriada de hidróxido de sodio (2,46 g, 61,5 mmoles) en agua (15 ml). Se añadió la disolución acuosa resultante a una mezcla de 2-metilpiridin-3-carboxaldehído (5,0 g, 40,9 mmoles), agua (44 ml), etanol (44 ml) y hielo (70 g). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 18 horas y se ajustó a pH=7 por la adición de ácido clorhídrico 2 M. Se recogió por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó para dar la oxima del 2-metilpiridin-3-carboxaldehído (3,5 g, 62%); Espectro RMN 2,55 (s, 3H); 7,22 (dd, 1H); 7,94 (dd, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,42 (dd, 1H).

- Se enfrió en un baño de hielo una suspensión agitada de la oxima del 2-metilpiridin-3-carboxaldehído (3,23 g, 0,24 moles) y S-N-terc-butoxicarbonil-2-etilpirrolidina (preparada como se describe en Bull. Soc. Chim. Fr. 1.997, 134, 141-144 y J. Med. Chem. 1.994, 37, 4.455-4.463) (9,26 g, 0,47 moles) en DCM (150 ml). Se añadió lentamente hipoclorito de sodio (27,13 ml de una disolución acuosa al 13%), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después se permitió que la mezcla se calentara a temperatura normal y se agitó durante 18 horas. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 15% (15:85 aumentando en polaridad a 100:0) para dar S-N-terc-butoxicarbonil-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (5,09 g, 65%); Espectro RMN 1,42-1,23 (m, 9H); 1,92-2,0 (m, 3H); 2,26-2,38 (m, 1H); 2,62 (s, 3H); 3,32-3,42 (m, 1H); 3,42-3,55 (m, 1H); 4,95-5,05 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,55 (dd, 1H); Espectro de Masa 330 [MH]⁺.

ES 2 310 406 T3

Se añadió ácido clorhídrico 2 M (140 ml) a una disolución del S-N-terc-butoxicarbonil-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (4,45 g, 13,5 mmoles) en metanol (140 ml) y se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 18 horas y después se calentó para hacerlo hervir a reflujo durante 8 horas. Se concentró la mezcla por evaporación y se ajustó a pH=10-11 por la adición de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. Se extrajo la mezcla con DCM, se secó (MgSO₄) y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/DCM (3:97 aumentando en polaridad a 5:95) para dar S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,2 g, 40%); Espectro RMN 1,70-1,85 (m, 3H); 2,09-2,18 (m, 1H); 2,60 (s, 3H); 2,88-2,92 (m, 2H); 4,37 (dd, 1H); 2,70 (s, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,90 (dd, 1H); 8,55 (dd, 1H).

Ejemplo 4

S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (947 mg, 3,9 mmoles), S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (983 mg, 4,28 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,64 ml, 9,5 mmoles) en xileno (20 ml) se calentó a 80°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se trituró el residuo con EtOAc/metanol/agua, se recogió el producto por filtración para dar el compuesto del título (170 mg, 20%); Espectro RMN 2,04-2,15 (m, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,34-2,42 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 3,64-3,71 (m, 1H); 3,70-3,78 (m, 1H); 5,44 (d, 1H); 6,01 (s, 1H); 6,38 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,52 (d, 1H); 9,24 (s, 1H); 11,62 (s, 1H); Espectro de Masa 437[MH]⁺.

El material de partida 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina se preparó como sigue:

Una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina (1,0 g, 5,4 mmoles), 3-amino-5-metil-1H pirrazol (0,53 g, 5,4 mmoles) y carbonato de sodio (0,57 g, 5,4 mmoles) en etanol (25 ml) se agitó a temperatura normal, durante 18 horas. Se añadió agua y se recogió por filtración el precipitado resultante, se lavó con agua y una pequeña cantidad de metanol y se secó para dar 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (1,15 g, 88%) como un sólido cristalino incoloro; Espectro RMN 2,23 (s, 3H); 6,01 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 10,25 (a s, 1H); 11,9 (a s, 1H); Espectro de Masa 244 [MH]⁺.

Ejemplo 5

S-2-[2-{3-(2-Cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (400 mg, 1,78 moles), S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (630 mg, 2,5 moles) y N,N-diisopropiletilamina (0,69 ml, 4,0 mmoles) en xileno (10 ml) se calentó a 130°C en nitrógeno, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título (286 mg, 37%); Espectro RMN 2,05-2,1 (m, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,32-2,41 (m, 1H); 3,68-3,78 (m, 2H); 5,48 (d, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 6,66 (s, 1H); 7,52 (dd, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 11,52 (s, 1H); Espectro de Masa 437 [MH]⁺.

El material de partida S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina se preparó como sigue:

Una disolución de hidrocloruro de hidroxilamina (533 mg, 7,6 mmoles) en agua (1,8 ml) se añadió gota a gota a hidróxido de sodio (708 mg, 17 mmoles) en agua (2 ml). Se añadió después la disolución resultante a una disolución de 2-cloropirid-3-ilcarboxaldehído (1 g, 7 mmoles) en etanol (7 ml), agua (7 ml) y hielo (15 g). La mezcla fue agitada a temperatura normal, durante 18 horas. Se neutralizó la mezcla a pH 7 con ácido clorhídrico 6 M. Se recogió por filtración el producto sólido, se lavó con agua y se secó para dar la oxima del 2-cloropirid-3-ilcarboxaldehído (800 mg, 73%); Espectro RMN 7,45 (dd, 1H); 8,18 (dd, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,42 (dd, 1H); Espectro de Masa 157 [MH]⁺.

Se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (5,3 ml de una disolución acuosa al 13%) a una suspensión agitada vigorosamente de la oxima del 2-cloropirid-3-ilcarboxaldehído (800 mg, 5,1 mmoles) y S-N-terc-butoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparada como se describe en Bull. Soc. Chim. Fr. 1.997, 134, 141-144 y J. Med. Chem. 1.994, 37, 4.455-4.463) (1,99 g, 10,2 mmoles) en DCM (20 ml) a aproximadamente 0 a 5°C. Se permitió que se calentara la mezcla y se agitó a temperatura normal, durante 18 horas. Se eliminaron los volátiles por evaporación y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (20:80) para dar S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (955 mg, 54%); Espectro RMN 1,22-1,42 (m, 9H); 1,95-2,0 (m, 3H); 2,22-2,38 (m, 1H); 3,30-3,40 (m, 1H); 3,43-3,55 (m, 1H); 5,0 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,55 (dd, 1H); Espectro de Masa 350 [MH]⁺.

Se añadió TFA (4 ml) a una disolución de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,5 g, 4,3 mmoles) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 días, a temperatura normal. Se eliminaron los volátiles por evaporación y se disolvió el residuo en agua. La mezcla acuosa se ajustó a pH 10-11 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y se extrajo con DCM. Se combinaron los extractos, se secaron (Na₂SO₄) y

ES 2 310 406 T3

se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (930 mg, 87%); Espectro de Masa 350 [MH]⁺.

5 Ejemplo 6

S-6-Metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió metóxido de sodio (1,4 g de una disolución al 25% en metanol, 6,4 mmoles) a una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (140 mg, 3,2 mmoles) en metanol (3 ml) y se calentó la mezcla a 130°C con irradiación de microondas, durante 105 minutos. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminó el disolvente por evaporación, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando una columna C18 eluyendo con agua/acetonitrilo/TFA (95:5:0,2 disminuyendo la polaridad a 0:100:0,2). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentró por evaporación y se alcalinizó con disolución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato de sodio. Se recogió por filtración el producto resultante precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (70 mg, 50%); Espectro RMN 2,04-2,18 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,37-2,44 (m, 1H); 2,60 (s, 3H); 3,70-3,78 (m, 5H); 5,43 (d, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,89 (d, 1H); 8,52 (d, 1H); Espectro de Masa 433 [MH]⁺.

Ejemplo 7

S-2-[2-{3-(2-Cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (140 mg, 0,62 mmoles), S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (250 mg, 1,04 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,242 ml, 1,4 mmoles) en xileno (10 ml), se calentó a 80°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando una columna C18 eluyendo con agua/acetonitrilo/TFA (95:5:0,2 disminuyendo la polaridad a 0:100:0,2). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se concentró por evaporación y se alcalinizó con disolución acuosa, saturada, de hidrogenocarbonato de sodio. Se recogió por filtración el producto resultante precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (130 mg, 49%); Espectro RMN 2,02-2,12 (m, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,35-2,45 (m, 1H); 3,69-3,78 (m, 2H); 5,50 (dd, 1H); 5,95 (s, 1H); 6,20 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 7,80 (dd, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,81 (d, 1H); Espectro de Masa 428 [MH]⁺.

El material de partida S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina se preparó como sigue:

Una mezcla de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,28 g, 3,67 mmoles), cianida de cobre (I) (1,31 g, 14,7 mmoles), bis-paladio (0) tris-dibenzilidenoacetona (134 mg, 0,15 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (479 mg, 0,59 mmoles) y cianida de tetraetilamonio (574 mg, 3,68 mmoles) en dioxano seco (20 ml) se desgasificó cuidadosamente por evacuación repetida y se volvió a cargar con nitrógeno y después se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo, en nitrógeno, durante 2 días. Se permitió que se enfriara la mezcla y se diluyó con EtOAc/metanol y se eliminó materia insoluble por filtración. Se lavó con agua el líquido filtrado y se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (30:70) para dar S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (578 mg, 47%); Espectro RMN 1,22-1,42 (m, 9H); 1,89-2,0 (m, 3H); 2,23-2,39 (m, 1H); 3,37-3,43 (m, 1H); 3,43-3,54 (m, 1H); 5,02-5,12 (m, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,89 (dd, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,86 (dd, 1H).

Se añadió TFA (1 ml) a una disolución de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (570 mg, 1,67 mmoles) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura normal. Se eliminaron los volátiles por evaporación y el residuo se disolvió en agua. Se ajustó la mezcla acuosa a pH=10-11 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y se extrajo con DCM. Se combinaron los extractos, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/DCM (1:39) para dar S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (250 mg, 63%); Espectro de Masa 241 [MH]⁺.

Ejemplo 8

S-2-[2-{3-(2-Metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina

Una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Ejemplo 4) (190 mg, 0,436 mmoles) y morfolina (4 ml) se calentó a 120°C, con irradiación de microondas, durante 2 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Se lavaron con agua los extractos combinados, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación y se secó a vacío el producto para dar el compuesto del título (127 mg, 60%); Espectro RMN 2,02-2,15 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 2,65-2,70 (m, 2H); 3,32-3,40 (m, 4H); 3,50-3,52 (m, 1H); 3,55-3,70 (m, 4H);

ES 2 310 406 T3

3,68-3,79 (m, 2H); 5,38 (dd, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,81 (dd, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,52 (d, 1H); 11,40 (s, 1H); Espectro de Masa 486 [MH]⁺.

5 Ejemplo 9

S-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina

- 10 Se trató una mezcla de S-6-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina (Ejemplo 269 de la patente internacional WO2005/040159) (200 mg, 0,45 mmoles) y morfolina (3 ml), como se describe en el Ejemplo 8, para dar el compuesto del título (175 mg, 74%); Espectro RMN 0,65 (s, 2H); 0,86 (s, 2H); 1,78-1,85 (m, 1H); 2,00-2,12 (m, 3H); 2,31-2,40 (m, 1H); 3,31-3,41 (m, 4H); 3,54-3,61 (m, 4H); 3,68-3,75 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 5,40 (d, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,08 (dd, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 11,45 (s, 1H); Espectro de Masa 530 [MH]⁺.
- 15

Ejemplo 10

- 20 *S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina*

Una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (190 mg, 0,43 mmoles) y morfolina (4 ml) se calentó a 120°C con irradiación de microondas, durante 2 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Se lavaron con agua los extractos combinados, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación y se secó a vacío el producto para dar el compuesto del título (163 mg, 77%); Espectro RMN 2,02-2,12 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,31-2,40 (m, 1H); 3,31-3,41 (m, 4H); 3,55-3,63 (m, 4H); 3,66-3,77 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 5,40 (d, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,11 (dd, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,32 (s, 1H); 11,43 (s, 1H); Espectro de Masa 504 [MH]⁺.

25

- 30 El material de partida S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina se preparó como sigue:

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Método 29 de la patente internacional WO2005/040159) (414 mg, 1,7 mmoles), S-2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como se describe en el Método 64 de la patente internacional WO2005/040159) (460 mg, 1,9 mmoles) y DIPEA (0,787 ml, 4,5 mmoles) en 1-hexanol (10 ml), se calentó a 80°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (0:100 aumentando en polaridad a 45:55) para dar el compuesto del título (375 mg, 49%); Espectro RMN 2,04-2,15 (m, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,34-2,41 (m, 1H); 3,62-3,79 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 5,45 (dd, 1H); 6,04 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,07 (dd, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 9,18 (s, 1H); 11,60 (s, 1H); Espectro de Masa 453 [MH]⁺.

35

40

Ejemplo 11

- 45 *S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina*

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Método 29 de la patente internacional WO2005/040159) (574 mg, 2,36 mmoles), S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como se describe en el Ejemplo 7) (627 mg, 2,6 mmoles) y DIPEA (0,994 ml, 5,7 mmoles) en 1-hexanol (10 ml) se calentó a 80°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se disolvió el residuo en DCM/metanol, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (45:55 aumentando en polaridad a 50:50) para dar el compuesto del título (380 mg, 36%); Espectro RMN 2,06-2,18 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,39-2,47 (m, 1H); 3,62-3,75 (m, 2H); 5,49 (d, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,81 (dd, 1H); 8,29 (dd, 1H); 8,81 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 11,60 (s, 1H); Espectro de Masa 448 [MH]⁺.

50

55

Ejemplo 12

- 60 *S-2-[2-{3-(2-Cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina*

Una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (180 mg, 0,4 mmoles) y morfolina (4 ml) se calentó a 120°C, con irradiación de microondas, durante 2 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa usando una columna C18 eluyendo con agua/acetonitrilo/TFA (70:30:0,2 disminuyendo la polaridad a 30:70:0,2). Se concentraron por evaporación las fracciones que contenían producto, se alcalinizó con disolución de

65

ES 2 310 406 T3

hidrogenocarbonato de sodio. Se recogió por filtración el producto precipitado y se secó a vacío para dar el compuesto del título (60 mg, 30%); Espectro RMN 2,06-2,14 (m, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,38-2,46 (m, 1H); 3,32-3,41 (m, 4H); 3,55-3,62 (m, 4H); 3,69-3,83 (m, 2H); 5,44 (d, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,87 (dd, 1H); 8,33 (dd, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,84 (d, 1H); Espectro de Masa 499 [MH]⁺.

Ejemplo 13

S-2-[2-{3-(2-Cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Método 26 de la patente internacional WO2005/040159) (196 mg, 0,93 mmoles), S-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como se describe en el Ejemplo 5) (350 mg, 1,4 mmoles) y DIPEA (0,43 ml, 2,3 mmoles) en 1-hexanol (10 ml), se calentó a 130°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/metanol (100:0 aumentando en polaridad a 97:3). Se trituró el producto purificado con éter y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (133 mg, 34%); Espectro RMN 2,02-2,14 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,34-2,40 (m, 1H); 3,65-3,79 (m, 2H); 5,45 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,50 d, 1H); 8,84 (s, 1H); 11,50 (s, 1H); Espectro de Masa 423 [MH]⁺.

Ejemplo 14

S-2-[2-{3-(2-Metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Método 26 de la patente internacional WO2005/040159) (200 mg, 0,96 mmoles), S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (320 mg, 1,3 mmoles) y DIPEA (0,42 ml, 2,4 mmoles) en 1-hexanol (10 ml), se calentó a 130°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se vertió en una columna de intercambio iónico isolute SCX-2 de 50g. Se eluyó la columna con metanol para eluir cualquier compuesto neutro, seguido por amoníaco metanólico 7M para eluir el producto. Se eliminaron los volátiles por evaporación y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/metanol (100:0 aumentando en polaridad a 97:3) para dar el compuesto del título (150 mg, 38%); Espectro RMN 2,02-2,15 (m, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,32-2,41 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 3,65-3,72 (m, 1H); 3,75-3,80 (m, 1H); 5,44 (dd, 1H); 6,06 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,62 (dd, 1H); 6,78 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,89 (dd, 2H); 8,17 (dd, 1H); 8,90 (s, 1H); 11,55 (s, 1H); Espectro de Masa 416 [M-H]⁻.

El material de partida S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina se preparó como sigue:

Una mezcla de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como se describe en el Ejemplo 5) (4,0 g, 11,5 mmoles) y metilamina (16 ml de una disolución 2 M en THF) se calentó a 145°C, en un recipiente cerrado, con irradiación de microondas durante 10 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (3,0 g, 76%) como un aceite; Espectro RMN 1,20-1,42 (m, 9H); 1,88-2,01 (m, 3H); 2,22-2,35 (m, 1H); 3,00 (d, 3H); 3,32-3,42 (m, 1H); 3,44-3,53 (m, 1H); 4,93-5,05 (m, 1H); 6,67 (dd, 1H); 6,94-7,01 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); Espectro de Masa 345 [MH]⁺.

Se añadió TFA (10 ml) a una disolución de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (3,0 g, 8,7 mmoles) en DCM (50 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas, a temperatura normal. Se eliminaron los volátiles por evaporación y el residuo se disolvió en agua. Se ajustó la mezcla acuosa a pH 10-11 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y se extrajo con DCM. Se combinaron los extractos, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,61 g, 76%); Espectro RMN 1,70-1,84 (m, 3H); 2,08-2,18 (m, 1H); 2,87-2,95 (m, 2H); 2,98 (d, 3H); 4,31 (dd, 1H); 6,65 (dd, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,28-7,35 (m, 1H); 7,98 (dd, 1H); 8,18 (dd, 1H).

Ejemplo 15

S-6-Metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,896 mmoles), S-2-[3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como se describe en el Ejemplo 14) (306 mg, 1,25 mmoles) y DIPEA (345 mg, 2,6 mmoles) en xileno (10 ml), se calentó a 130°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (25:75 aumentando en polaridad a 100:0) para dar el compuesto del título (195 mg, 51%); Espectro RMN 2,05-2,10 (m, 3H); 2,10 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,32-2,40 (m, 1H); 3,04 (d, 3H); 3,65-3,71 (m, 1H); 3,71-3,80 (m, 1H); 5,45 (d, 1H); 6,0 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 6,62 (dd, 1H); 6,78 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,17 (dd, 1H); 8,70 (s, 1H); 11,5 (s, 1H); Espectro de Masa 430 [M-H]⁻.

ES 2 310 406 T3

Ejemplo 16

S-2-[2-{3-(2-Metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

- Una mezcla de 2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Método 26 de la patente internacional WO2005/040159) (200 mg, 0,96 mmoles), S-2-[3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (preparada como se describe en el Ejemplo 3) (328 mg, 1,4 mmoles) y DIPEA (0,42 ml, 2,4 mmoles) en 1-hexanol (10 ml) se calentó a 150°C, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se vertió en una columna de intercambio iónico isolute SCX-2 de 50 g. Se eluyó la columna con metanol para eluir cualquier compuesto neutro, seguido por amoníaco metanólico 7 M para eluir el producto. Se eliminaron los volátiles por evaporación y se purificó el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/metanol (100:0 aumentando en polaridad a 95:5). Se trituró el producto purificado con éter y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (250 mg, 65%); Espectro RMN 2,05-2,14 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,32-2,45 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 3,65-3,72 (m, 1H); 3,73-3,80 (m, 1H); 5,45 (d, 1H); 6,06 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,87 (dd, 2H); 8,50 (dd, 1H); 8,89 (s, 1H); 11,53 (s, 1H); Espectro de Masa 401 [M-H].

Ejemplo 17

- S-6-(2-Metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina*

- Se añadió hidruro de sodio (110 mg, 2,3 mmoles) a 2-metoxietanol (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Ejemplo 4) (200 mg, 0,46 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C, en un recipiente cerrado con irradiación de microondas, durante 8,5 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (60:40 aumentando en polaridad a 90:10) para dar el compuesto del título (85 mg, 39%); Espectro RMN 2,04-2,18 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,37-2,46 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,67-3,80 (m, 2H); 4,28 (t, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,61 (s, 1H); 11,49 (s, 1H); Espectro de Masa 477 [MH]⁺.

Ejemplo 18

S-6-Cloro-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

- Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Método 29 de la patente internacional WO2005/040159) (721 mg, 2,95 mmoles), S-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (790 mg, 3,25 mmoles) y acetato de zinc (II) (540 mg, 2,9 mmoles) en isopropanol (20 ml), se calentó para hacerla hervir a reflujo, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se añadió agua al residuo y se alcalinizó la mezcla con disolución de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se combinaron los extractos, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (60:40) y se trituró el producto purificado con hexano y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (583 mg, 44%); Espectro RMN 1,16-1,24 (m, 3H); 2,04-2,23 (m, 3H); 2,32-2,41 (m, 1H); 3,07-3,17 (m, 2H); 3,50-3,67 (m, 1H); 3,72-3,84 (m, 1H); 5,40 (d, 1H); 5,88 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 11,81-11,97 (m, 1H); Espectro de Masa 452 [MH]⁺.

- El material de partida S-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina se preparó como sigue:

- Una mezcla de 2-metil-3-etilpirazina (22,35 g, 183 mmoles), dióxido de selenio (30 g, 270 mmoles) y tierra de diatomeas (30 g) en dioxano (250 ml) se calentó para hacerla hervir a reflujo, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminó el material sólido por filtración por tierra de diatomeas. Se lavó la almohadilla de filtrado con metanol varias veces y se eliminaron los volátiles del líquido filtrado combinado por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (0:100 aumentando en polaridad a 15:85) para dar 3-etilpirazin-2-carboxaldehído (3,0 g, 12%); Espectro RMN 1,22 (t, 3H); 3,19 (c, 2H); 8,78 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 10,10 (s, 1H).

- Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (4,52 g, 0,113 moles) en agua (15 ml) a una disolución de hidrocloreto de hidroxilamina (3,48 g, 50 mmoles) en agua (15 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y después se añadió cuidadosamente a una disolución de 3-etilpirazin-2-carboxaldehído (6,15 g, 45 mmoles) en una mezcla de etanol (85 ml), agua (85 ml) y hielo (80 g). Se agitó la mezcla a temperatura normal, durante 18 horas y después se neutralizó a pH 7 con ácido clorhídrico 6 M. Se concentró la mezcla por evaporación y se recogió por filtración el producto resultante precipitado. El producto se lavó con agua y se secó a vacío para dar la oxima del 3-etilpirazin-2-carboxaldehído (2,3 g, 34%); Espectro RMN 1,20 (t, 3H); 3,05 (c, 2H); 8,25 (s, 1H); 8,52 (s, 2H); 11,89 (s, 1H); Espectro de Masa 152 [MH]⁺.

ES 2 310 406 T3

Se añadió hipoclorito de sodio (6,87 ml de una disolución al 13% en agua, 12 mmoles) a disolución de S-N-tercbutoxicarbonil-2-etilpirrolidina (preparada como se describe en Bull. Soc. Chim. Fr. 1.997, 134, 141-144 y J. Med. Chem. 1.994, 37, 4.455-4.463) (1,94 g, 10 mmoles) y la oxima del 3-etilpirazin-2-carboxaldehído (1 g, 6,6 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. Se permitió que se calentara la mezcla a temperatura normal y se agitó durante 18 horas. Se separó la capa de DCM, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (0:100 aumentando a 20:80) para dar S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,3 g, 57%); Espectro RMN 1,20-1,45 (m, 12H); 1,90-2,02 (m, 3H); 2,25-2,38 (m, 1H); 3,15 (c, 2H); 3,33-3,41 (m, 1H); 3,47-3,55 (m, 1H); 5,05 (m, 1H); 6,77 (m, 1H); 8,64 (d, 1H); 8,69 (d, 1H); Espectro de Masa 343 [M-H]⁻.

Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (15 ml) a una disolución de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,3 g, 3,8 mmoles) en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura normal, durante 18 horas. Se eliminaron los volátiles por evaporación y el residuo se disolvió en agua, se alcalinizó con amoníaco acuoso y se extrajo con DCM. Se combinaron los extractos, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-2-[3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (700 mg, 76%).

Ejemplo 19

S-6-(2-Metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (107 mg, 2,2 mmoles) a 2-metoxietanol (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,44 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado, con irradiación de microondas, durante 5,5 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (40:60 aumentando a 60:40) para dar el compuesto del título (80 mg, 37%); Espectro RMN 1,22 (t, 3H); 2,03-2,16 (m, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,35-2,48 (m, 1H); 3,14 (c, 2H); 3,24 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,31-3,67 (m, 2H); 4,28 (t, 2H); 5,43 (d, 1H); 5,80 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,62 (s, 2H); 11,48 (s, 1H); Espectro de Masa 492 [M]⁺.

Ejemplo 20

S-6-Metoxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,44 mmoles) y metóxido de sodio (500 mg de una disolución al 25% en metanol, 2,2 mmoles) en metanol seco (20 ml) se calentó en un recipiente cerrado, a 120°C, con irradiación de microondas, durante 6,5 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (50:50 aumentando a 60:40) para dar el compuesto del título (70 mg, 35%); Espectro RMN 1,22 (t, 3H); 2,04-2,14 (m, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,39-2,46 (m, 1H); 3,14 (c, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,72-3,80 (m, 2H); 5,45 (dd, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 11,48 (s, 1H); Espectro de Masa 452 [MH]⁺.

Ejemplo 21

S-6-(2-Hidroxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (110 mg, 2,3 mmoles) a etilenglicol (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-Cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Ejemplo 4) (200 mg, 0,46 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado, con irradiación de microondas, durante 14,5 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/EtOAc/hexanos (0:75:25 aumentando a 2:98:0). El producto se purificó además por HPLC de fase inversa usando una columna C18 eluyendo con agua/acetonitrilo/TFA (95:5:0,2 disminuyendo la polaridad a 0:100:0,2), se combinaron las fracciones que contenían producto y se hicieron pasar por una columna de intercambio iónico isolute SCX-2 de 50 g. Se eluyó la columna con metanol para eluir cualquier impureza neutra, seguido por amoníaco metanólico 7 M para eluir el producto. Se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título (16 mg, 8%); Espectro RMN 2,04-2,15 (m, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,37-2,44 (m, 1H); 2,58 (s, 3H); 3,62 (t, 2H); 3,68-3,80 (m, 2H); 4,11-4,22 (m, 2H); 4,35 (s, 1H); 5,40 (d, 1H); 5,79 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,51 (d, 1H); 8,64 (s, 1H); 11,5 (s, 1H); Espectro de Masa 463 [MH]⁺.

ES 2 310 406 T3

Ejemplo 22

S-6-(3-Hidroxiopropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (155 mg, 3,2 mmoles) a 1,3-propanodiol (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Ejemplo 4) (200 mg, 0,46 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C, en un recipiente cerrado, con irradiación de microondas, durante 12 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/EtOAc (0:100 aumentando a 7:93) para dar el compuesto del título (100 mg, 46%); Espectro RMN 1,78 (t, 2H); 2,04-2,16 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,35-2,44 (m, 1H); 2,59 (s, 3H); 3,49 (c, 2H); 3,67-3,80 (m, 2H); 4,06 (t, 1H); 4,18-4,28 (m, 2H); 5,40 (d, 1H); 5,77 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,51 (dd, 1H); 8,60 (s, 1H); 11,49 (s, 1H); Espectro de Masa 475 [M-H]⁻.

Ejemplo 23

6-((2R)-2-Hidroxiopropoxi)-2-[(2S)-2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}-pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (110 mg, 2,3 mmoles) a (R)-(-)-1, 2 propanodiol (3 g, 39 mmoles) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (Ejemplo 4) (200 mg, 0,46 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado, con irradiación de microondas, durante 17 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/EtOAc (0:100 aumentando en polaridad a 5:95) para dar el compuesto del título (85 mg, 39%); Espectro RMN 1,08 (s, 3H); 2,04-2,16 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,35-2,45 (m, 1H); 2,59 (s, 3H); 3,67-3,80 (m, 2H); 3,90 (c, 1H); 3,97-4,06 (m, 2H); 4,32 (d, 1H); 5,40 (d, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,87 (dd, 1H); 8,52 (dd, 1H); 8,61 (s, 1H); 11,48 (s, 1H); Espectro de Masa 477 [MH]⁺.

Ejemplo 24

S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Método 29 de la patente internacional WO2005/040159) (240 mg, 0,98 mmoles), S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (240 mg, 1,03 mmoles) y acetato de zinc (180 mg, 0,98 mmoles) en isopropanol (20 ml) se calentó para hacerla hervir a reflujo, durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. Se añadió agua al residuo y se alcalinizó la mezcla con disolución de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se combinaron los extractos, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (0:100 aumentando en polaridad a 5:95) y el producto purificado se trituró con éter/hexano y se recogió por filtración para dar S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (227 mg, 53%); Espectro de Masa 439 [MH]⁺.

El material de partida S-2-[2-{3-(1-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina se preparó como sigue:

Se añadió hipoclorito de sodio (26 ml de una disolución al 13% de en agua, 45 mmoles) a disolución de S-N-tercbutoxicarbonil-2-etinilpirrolidina (preparada como se describe en Bull. Soc. Chim. Fr. 1.997, 134, 141-144 y J. Med. Chem. 1.994, 37, 4.455-4.463) (7,19 g, 36,9 mmoles) y la oxima del piridin-3-carboxaldehído (3,0 g, 24,5 mmoles) en DCM (100 ml) a 0°C. Se permitió que se calentara la mezcla a temperatura normal y se agitó durante 18 horas. Se separó la capa de DCM, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (40:60 aumentando en polaridad a 55:45) para dar S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-{3-(pirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (1,72 g, 22%); Espectro RMN 1,24-1,45 (m, 9H); 1,9-2,0 (m, 3H); 2,22-2,35 (m, 1H); 3,38-3,44 (m, 1H); 3,48-3,56 (m, 1H); 4,96-5,07 (m, 1H); 6,94-7,04 (m, 1H); 7,55 (dd, 1H); 8,26 (dd, 1H); 8,70 (d, 1H); 9,07 (s, 1H); Espectro de Masa 315 [MH]⁺.

Una mezcla de ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (1,33 g, 7,7 mmoles) y S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-{3-(pirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (1,62 g, 5,1 mmoles) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura normal, durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/EtOAc (0:100 aumentando a 5:95) para dar S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (1,3 g, 76%); Espectro de Masa 332 [MH]⁺.

ES 2 310 406 T3

Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (20 ml) a una disolución de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (3,1 g, 9,3 mmoles) en metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Se eliminaron los volátiles por evaporación y el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a una columna de intercambio iónico isolute SCX2. Se eluyó la columna con DCM/metanol (4:1) para eliminar sustancias neutras y después con amoníaco metanólico 7M para eluir el producto. Se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidina (1,94 g, 90%); Espectro de Masa 232 [M13]+.

Ejemplo 25

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (168 mg, 3,5 mmoles) a 2-metoxietanol (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,5 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C, en un recipiente cerrado, con irradiación de microondas, durante 10 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (0:100 aumentando en polaridad a 7:93) para dar S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (115 mg, 48%); Espectro RMN 2,02-2,11 (m, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,35-2,43 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,67-3,80 (m, 2H); 4,28 (t, 2H); 5,36 (d, 1H); 5,79 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 7,47 (dd, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 11,48 (s, 1H); Espectro de Masa 479 [MH]+.

Ejemplo 26

S-6-(2-Metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (280 mg, 0,59 mmoles); trimetilsililcianida (0,56 ml, 4,2 mmoles), 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,56 ml, 3,8 mmoles) en THF (4 ml), se calentó a 140°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas, durante 2 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (50:50 aumentando en polaridad a 70:30) para dar el compuesto del título (80 mg, 28%); Espectro RMN 2,04-2,16 (m, 3H); 2,19 (s, 3H); 3,24 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 3,68-3,80 (m, 2H); 4,28 (t, 2H); 5,45 (d, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,87 (s, 1H); 7,82 (dd, 1H); 8,81 (d, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,81 (d, 1H); 11,5 (s, 1H); Espectro de Masa 488 [MH]+.

Ejemplo 27

S-6-(1-Cianociclopropil)metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (176 mg, 3,6 mmoles) a (1-cianociclopropil)metanol (500 mg, 5,2 mmoles) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Ejemplo 4) (200 mg, 0,46 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas durante 11 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/EtOAc (0:100 aumentando en polaridad a 5:95) para dar el compuesto del título (50 mg, 22%); Espectro RMN 1,05-1,13 (m, 2H); 1,22-1,30 (m, 2H); 2,04-2,17 (m, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,38-2,46 (m, 1H); 2,60 (s, 3H); 3,68-3,80 (m, 2H); 4,18 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 5,4 (d, 1H); 5,36 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 11,52 (s, 1H); Espectro de Masa 498 [MH]+.

Ejemplo 28

S-6-(3-Cianopropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (175 mg, 3,6 mmoles) a 3-cianopropanol (500 mg, 6 mmoles) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Ejemplo 4) (200 mg, 0,46 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas,

ES 2 310 406 T3

durante 10,5 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/EtOAc (0:100 aumentando a 3:97) para dar el compuesto del título (50 mg, 23%); Espectro RMN 1,90-1,97 (m, 2H); 2,04-2,15 (m, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,38-2,47 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 2H); 2,59 (s, 3H); 3,69-3,80 (m, 2H); 4,20-4,30 (m, 2H); 5,41 (d, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,29 (dd, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,51 (dd, 1H); 8,68 (dd, 1H); 11,49 (s, 1H); Espectro de Masa 486 [MH]⁺.

10 Ejemplo 29

S-6-metoxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina

Una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino) pirimidina (600 mg, 1,4 mmoles) y metóxido de sodio (1,5 g de una disolución al 25% en metanol, 6,6 mmoles) en metanol seco (20 ml), se calentó en un recipiente cerrado a 120°C con irradiación de microondas durante 10 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, gel eluyendo con metanol/EtOAc (0:100 aumentando en polaridad a 5:95) para dar S-6-metoxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (320 mg, 54%); Espectro RMN 2,00-2,09 (m, 3H); 2,10-2,20 (m, 3H); 2,28-2,40 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,55-3,66 (m, 1H); 3,72-3,80 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 5,78 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,78 (d, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,69 (s, 1H); 9,10 (s, 1H); 11,72 (s, 1H); Espectro de Masa 435 [MH]⁺.

25 Ejemplo 30

S-6-Metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de S-6-metoxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (320 mg, 0,74 mmoles), trimetilsililcianida (0,79 ml, 6 mmoles) y 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,88 ml, 6 mmoles) en THF (20 ml) se calentó a 140°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas durante 2 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (50:50 aumentando en polaridad a 60:40) para dar el compuesto del título (99 mg, 32%); Espectro RMN 2,05-2,19 (m, 6H); 2,35-2,44 (m, 1H); 3,58-3,70 (m, 2H); 3,72-3,84 (m, 3H); 5,42 (d, 1H); 5,83 (s, 1H); 6,17 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,87 (dd, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,84 (d, 1H); 9,11 (s, 1H); 11,74 (s, 1H); Espectro de Masa 444 [MH]⁺.

40 Ejemplo 31

S-6-Cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se calentó una mezcla de 2,6-dicloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Método 29 de la patente internacional WO2005/040159) (486 mg, 2 mmoles), S-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (506 mg, 2,2 mmoles) y DIPEA (0,77 ml, 4,4 mmoles) en 1-hexanol (20 ml) a 75°C durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se aplicó a una columna de intercambio iónico insoluble SCX2. Se eluyó la columna con DCM/metanol (4:1) a eliminar sustancias neutras y después con amoníaco metanólico 7 M para eluir el producto. Se eliminó el disolvente por evaporación y el residuo se cristalizó de DCM/éter para dar el compuesto del título (671 mg, 77%); Espectro RMN 2,04-2,10 (2H, m); 2,12-2,19 (m, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,36-2,44 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 3,63-3,70 (m, 1H); 3,73-3,79 (m, 1H); 5,45-5,50 (m, 1H); 6,02 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 8,53-8,61 (m, 2H); 9,25 (s, 1H); 11,64 (s, 1H); Espectro de Masa 437 [MH]⁺.

El material de partida S-2-[3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina se preparó como sigue:

Se agitó una mezcla de 2,3-dimetilpirazina (20 g, 18,5 mmoles), dióxido de selenio (41,06 g, 37 mmoles) y tierra de diatomeas (20 g) en EtOAc (500 ml) y se calentó a 70°C durante 2 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminó el material insoluble por filtración por tierra de diatomeas. Se lavó el líquido filtrado con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se suspendió en agua (100 ml) y se añadió hidroxilamina (45 ml de una disolución acuosa al 50%). Se agitó la mezcla a temperatura normal durante 18 horas y después se extrajo la mezcla con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente por evaporación. Se trituró el residuo con isohexano para dar la oxima del 3-metilpirazin-2-carboxaldehído (9,65 g, 38%); Espectro RMN 2,67 (s, 3H); 8,23 (s, 1H); 8,45-8,49 (m, 2H); 11,87 (s, 1H).

Se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (18 ml de una disolución acuosa al 13%, 25,9 mmoles) a una suspensión agitada de la oxima del 3-metilpirazin-2-carboxaldehído (2,74 mg, 20 mmoles) y S-N-terc-butoxicarbonil-

ES 2 310 406 T3

2-etinilpirrolidina (preparada como se describe en Bull. Soc. Chim. Fr. 1.997, 134, 141-144 y J. Med. Chem. 1.994, 37, 4.455-4.463) (5,85 g, 30 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C, después se permitió que se calentara a temperatura normal y se agitó durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se combinaron los extractos, se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo primero con DCM y después con EtOAc/hexanos (25:75) para dar S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (2,62 g, 48%); Espectro de Masa 275 [M-C₄H₉]⁺.

Se añadió TFA (20 ml) a una disolución de S-N-(terc-butoxicarbonil)-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (2,6 g, 7,9 mmoles) en DCM (100 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas, a temperatura normal. Se eliminaron los volátiles por evaporación y se disolvió el residuo en agua. Se ajustó la mezcla acuosa a pH 10-11 con disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% y se extrajo con DCM. Se combinaron los extractos, se secaron (MgSO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación para dar S-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (1,69 g, 93%) como un aceite; Espectro RMN (CDCl₃) 1,81-2,04 (m, 3H); 2,17 (s, 1H); 2,19-2,32 (m, 1H); 2,91 (s, 3H); 3,03-3,19 (m, 2H); 4,41-4,50 (m, 1H); 6,77 (s, 1H); 8,51 (s, 2H); Espectro de Masa 231 [MH]⁺.

Ejemplo 32

S-6-Metoxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se calentó una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (218 mg, 0,5 mmoles) y metóxido de sodio (1,0 ml de una disolución al 25% en metanol, 2,5 mmoles) en metanol seco (4 ml) en un recipiente cerrado a 100°C con irradiación de microondas durante 2 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/DCM (3:97). Se trituró el producto purificado con DCM/hexano para dar el compuesto del título (85 mg, 39%) 87% ee; Espectro RMN 2,04-2,11 (m, 2H); 2,13-2,20 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,36-2,45 (m, 1H); 2,77 (s, 3H); 3,66-3,82 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 5,42-5,49 (m, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 8,55-8,59 (m, 2H); 8,62 (s, 1H); 11,49 (s, 1H); Espectro de Masa 433 [MH]⁺.

Ejemplo 33

S-6-Etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se calentó una mezcla de 2-cloro-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,84 mmoles), S-2-[3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (213 mg, 0,93 mmoles) y DIPEA (0,35 ml, 2,6 mmoles) en 1-hexanol (4 ml), con irradiación de microondas a 130°C durante 3 horas y después a 150°C durante 1 hora. Se permitió que se enfriara la mezcla y se recogió el producto sólido por filtración, se lavó con éter y se secó para dar el compuesto del título (115 mg, 32%); Espectro RMN 1,12 (t, 3H); 2,02-2,08 (m, 2H); 2,09-2,21 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,34-2,43 (m, 3H); 2,75 (s, 3H); 3,66-3,81 (m, 2H); 5,44-5,51 (m, 1H); 6,06 (s, 1H); 6,21 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 8,52-8,60 (m, 2H); 8,71 (s, 1H); 11,49 (s, 1H); Espectro de Masa 431 [MH]⁺.

El material de partida 2-cloro-6-metil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina se preparó como sigue:

Se calentó una mezcla de 2,4-dicloro-6-etilpirimidina (4,0 g, 22,6 mmoles), 3-amino-5-metilpirazol (2,19 g, 22,6 mmoles) y carbonato de sodio (2,88 g, 27,1 mmoles) en etanol (100 ml), a 40°C, durante 4 días. Se eliminó el material insoluble de la mezcla caliente por filtración y se eliminó el disolvente del líquido filtrado resultante. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (50:50 aumentando la polaridad a 0:100). Se trituró el producto purificado con éter para dar 2-cloro-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (667 mg, 12%) como un sólido blanco; Espectro RMN 1,18 (t, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,55 (c, 2H); 6,03 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); Espectro de Masa 238 [MH]⁺.

Ejemplo 34

S-6-Etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se calentó una mezcla de 2-cloro-6-etil-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,84 mmoles), S-2-[3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidina (223 mg, 0,93 mmoles) y DIPEA (0,35 ml, 2,6 mmoles) en 1-hexanol (4 ml), con irradiación de microondas, a 150°C, durante 3 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/metanol (95:5) para dar el compuesto del título (68 mg, 18%); Espectro RMN 1,12 (t, 3H); 2,04-2,22 (m, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,32-2,44 (m, 3H); 3,70-3,83 (m, 2H); 5,46-5,51 (m, 1H); 6,04 (s, 1H); 6,23 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,79-7,87 (m, 1H); 8,312 (d, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,81-8,87 (m, 1H); 11,47 (s, 1H); Espectro de Masa 442 [MH]⁺.

ES 2 310 406 T3

Ejemplo 35

S-6-(2-Metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

5

Se añadió hidruro de sodio (140 mg de una suspensión en aceite al 60%, 3,43 mmoles) a 2-metoxietanol (18 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (300 mg, 0,69 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas, durante 3 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua y después disolución acuosa, saturada, de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando en polaridad a 95:0:5). Se trituró el producto purificado con DCM/hexano, se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (8 mg, 2,4%); Espectro RMN 2,02-2,11 (m, 2H); 2,12-2,20 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,34-2,49 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 3,48-3,57 (m, 2H); 3,64-3,82 (m, 2H); 4,26 (t, 2H); 5,39-5,45 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 8,51-8,56 (m, 2H); 8,65 (s, 1H); 11,50 (s, 1H); Espectro de Masa 477 [MH]⁺.

15

Ejemplo 36

S-6-(2-Etoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

20

Se calentó una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,46 mmoles) y etóxido de sodio (155 mg, 2,29 mmoles) en etanol anhidro (18 ml), a 120°C, en un recipiente cerrado, con irradiación de microondas, durante 3 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua y después disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando en polaridad a 95:0:5). Se trituró el producto purificado con éter/hexano, se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (22 mg, 11%); Espectro RMN 1,19 (t, 3H); 2,03-2,11 (m, 2H); 2,12-2,21 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,31-2,46 (m, 1H, m); 2,76 (s, 3H); 3,65-3,80 (m, 2H); 4,19 (c, 2H); 5,40-5,56 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 8,51-8,60 (m, 3H); 11,49 (s, 1H); Espectro de Masa 477 [MH]⁺.

30

Ejemplo 37

S-6-(3-Metoxipropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

35

Se añadió hidruro de sodio (92 mg de una suspensión al 60% en aceite, 2,29 mmoles) a 3-metoxipropanol (18 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,46 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas, durante 3 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua y después disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando en polaridad a 98:0:2) para dar el compuesto del título (33 mg, 15%); Espectro RMN 1,79-1,86 (m, 2H); 2,03-2,11 (m, 2H); 2,12-2,19 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,36-2,45 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 3,19 (s, 3H); 3,37 (t, 2H); 3,66-3,81 (m, 2H); 4,18 (t, 2H); 5,40-5,46 (m, 1H); 5,79 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 8,53-8,65 (m, 3H); 11,49 (s, 1H); Espectro de Masa 492 [MH]⁺.

50

Ejemplo 38

S-6-(2-Etoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

55

Se añadió hidruro de sodio (92 mg de una suspensión en aceite al 60%, 2,29 mmoles) a 2-etoxietanol (18 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (200 mg, 0,46 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas durante 3 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua y después disolución acuosa, saturada, de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando en polaridad a 98:0:2). Se trituró el producto purificado con éter/hexano, se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (62 mg, 27%); Espectro RMN 1,06 (t, 3H); 2,04-2,11 (m, 2H); 2,12-2,20 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,34-2,44 (m, 1H); 2,75 (s, 3H); 3,41 (c, 2H); 3,51-3,61 (m, 2H); 3,66-3,79 (m, 2H); 4,24 (t, 2H); 5,40-5,44 (m, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 8,51-8,55 (m, 2H); 8,60 (s, 1H); 11,48 (s, 1H); Espectro de Masa 492 [MH]⁺.

65

ES 2 310 406 T3

Ejemplo 39

S-6-[(1-cianociclopropil)metoxil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (100 mg de una suspensión en aceite al 60%, 2,5 mmoles) a 1-cianociclopropil)metanol (preparado como se describe en el Ejemplo 22 de la patente de EE.UU.-5. 859.014) (245 mg, 2,5 mmoles) en THF seco (18 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (218 mg, 0,5 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas durante 3 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua y después disolución acuosa, saturada, de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando en polaridad a 98:0:2). Se trituró el producto purificado con DCM/hexano, se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (15 mg, 6%); Espectro RMN 1,01-1,13 (m, 2H); 1,19-1,38 (m, 2H); 2,04-2,11 (m, 2H); 2,12-2,20 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,34-2,44 (m, 1H); 2,76 (s, 3H); 3,68-3,80 (m, 2H); 4,16 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 5,37-5,42 (m, 1H); 5,81 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,69 (s, 1H); 8,51-8,56 (m, 2H); 8,69 (s, 1H); 11,48 (s, 1H); Espectro de Masa 499 [MH]⁺.

Ejemplo 40

S-6-(3-Cianopropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (100 mg de una suspensión en aceite al 60%, 2,5 mmoles) a 3-cianopropanol (preparado como se describe en Chem. Abs. 1.950, 44, 4.460b) (212 mg, 2,5 mmoles) en THF seco (18 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (218 mg, 0,5 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado con irradiación de microondas durante 3 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos, se lavó con agua y después disolución acuosa, saturada, de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando en polaridad a 98:0:2). Se trituró el producto purificado con DCM/hexano, se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (8 mg, 3%) 67%ee; Espectro RMN 1,88-1,96 (m, 2H); 2,04-2,11 (m, 2H); 2,12-2,20 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,36-2,44 (m, 1H); 2,47-2,55 (m, 2H); 2,76 (s, 3H); 3,67-3,81 (m, 2H); 4,23 (t, 2H); 5,40-5,45 (m, 1H); 5,78 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 8,52-8,58 (m, 2H); 8,66 (s, 1H); 11,49 (s, 1H); Espectro de Masa 487 [MH]⁺.

Ejemplo 41

S-6-Metoxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Una mezcla de S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparado como se describe en el Ejemplo 162 de la patente internacional WO2005/040159) (200 mg, 0,45 mmoles) y metóxido de sodio (1,0 ml de una disolución en metanol al 25%, 2,5 mmoles) en metanol seco (10 ml) se calentó en un recipiente cerrado a 120°C con irradiación de microondas, durante 3 horas. Se añadió más metóxido de sodio (0,5 ml de una disolución al 25% en metanol, 1,25 mmoles) y se calentó la mezcla con irradiación de microondas, durante unas 4 horas más a 120°C. Se permitió que se enfriara la mezcla y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (50:50 aumentando en polaridad a 100:0). Se trituró el producto purificado con DCM/hexano, se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (19 mg, 9%); Espectro RMN 2,00-2,20 (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,30-2,50 (m, 1H); 3,65-3,80 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 5,40-5,45 (t, 1H); 5,70-5,85 (a s, 1H); 5,85-6,00 (a s, 1H); 6,65 (s, 1H); 8,30 (t, 2H); 8,50-8,70 (a s, 1H); 11,45-11,60 (a s, 1H); Espectro de Masa 450 [MH]⁺.

Ejemplo 42

S-6-(2-Metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (150 mg de una suspensión en aceite al 40%, 3,75 mmoles) a 2-metoxietanol (10 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos mientras se purgaba con nitrógeno. Se añadió S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina (preparada como se describe en el Ejemplo 162 de la patente internacional WO2005/040159) (200 mg, 0,44 mmoles) y se calentó la mezcla a 120°C en un recipiente cerrado, con irradiación de microondas, durante 5 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla y se vertió sobre una columna de intercambio iónico isolute SCX de 20 g. Se eluyó la columna con metanol para eluir cualquier

ES 2 310 406 T3

material neutro, seguido por amoníaco metanólico 2 M para eluir el producto. Se eliminó el disolvente por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos/metanol (50:50:0 aumentando en polaridad a 95:0:5). Se trituró el producto purificado con DCM/hexano, se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (21 mg, 9%); Espectro RMN 2,00-2,20, (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,30-2,50 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,48-3,60 (m, 2H); 3,60-3,80 (m, 4H); 4,20-4,30 (t, 2H); 4,50-4,60 (t, 2H); 5,40-5,45 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,95 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 8,25-8,35 (dd, 2H); 8,50-8,70 (as, 1H); 11,40-11,60 (a s, 1H); Espectro de Masa 538 [MH]⁺.

10 Ejemplo 43

S-6-(2-Metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-hidroxi-pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

15 Se aisló el compuesto del título como segundo producto de la preparación del Ejemplo 39 (12 mg, 6%); Espectro RMN 2,00-2,20, (m, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,30-2,50 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,48-3,60 (m, 2H); 3,60-3,80 (m, 2H); 4,20-4,30 (t, 2H); 5,35-5,45 (d, 1H); 5,70-5,85 (a s, 1H); 5,85-6,00 (a s, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,45-7,55 (m, 2H); 8,55-8,65 (a s, 1H); 11,60-12,00 (a s, 1H); Espectro de Masa 480 [MH]⁺.

20 Ejemplo 44

S-6-(2-Metoxietoxi)-2-[2-{3-(4-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

25 Se aisló el compuesto del título como segundo producto de la preparación del Ejemplo 26 (5 mg, 2%); Espectro RMN 2,03-2,15 (m, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,38-2,47 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,53 (t, 2H); 3,67-3,81 (m, 2H); 4,27 (t, 2H); 5,41 (d, 1H); 5,79 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,62 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 11,5 (s, 1H); Espectro de Masa 488 [MH]⁺.

30 Ejemplo 45

S-6-Metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)pirimidina

35 Se aisló el compuesto del título como segundo producto de la preparación del Ejemplo 30 (8 mg, 2%); Espectro RMN 2,01-2,10 (m, 3H); 2,09-2,20 (m, 3H); 2,32-2,40 (m, 1H); 3,52-3,68 (m, 2H); 3,74-3,82 (m, 3H); 5,39 (d, 1H); 5,79 (s, 1H); 6,17 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,48 (dd, 1H); 9,10 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 11,74 (s, 1H); Espectro de Masa 444 [MH]⁺.

40

45

50

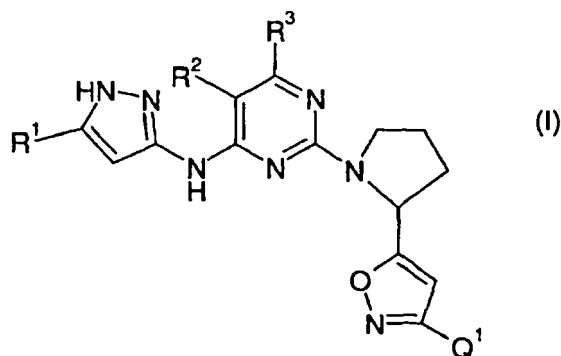
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el que:

R^1 se selecciona de: metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo;

R^2 se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R^3 se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo y halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, [cicloalquil (C3-C8)]amino, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, $-C(O)R^{3b}$, $-NHR^{3b}$, $-SR^{3a}$ o $-N(R^{3c})C(O)R^{3a}$, en el que R^{3a} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6), R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre y R^{3c} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6)

o R^3 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R^3 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [(C1-C6)alcoxi]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]sililo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfino, alcanoilo (C1-C6), un grupo alcanoilamino $-N(R^{3d})C(O)R^{3e}$ en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de: nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano;

Q^1 es anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre

y en el que Q^1 está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de los grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alcoxi (C1-C4), halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), oxo, halógeno, nitro, ciano, $-NR^4R^5$, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil(C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, $-S(O)_n$ alquilo (C1-C6), $-C(O)NR^6R^7$ y $-SO_2NR^8R^9$, en los que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R^4 y R^5 o R^6 y R^7 o R^8 y R^9 , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico saturado y n es 0, 1 ó 2

y en el que cualquier anillo monocíclico saturado soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tiooxo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

ES 2 310 406 T3

Siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea:

5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-5-cloro-2-{2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il}-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-5-fluoro-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-(2-hidroxietoxi)-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-metil-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-morfolino-4-(5-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina;

S-6-cloro-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-[3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il]pirrolidin-1-il]pirimidina o

ES 2 310 406 T3

S-6-morfolino-4-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(3-hidroxi-pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]pirimidina.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que:

R¹ se selecciona de: metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo;

R² se selecciona de hidrógeno y halógeno;

R³ se selecciona de: hidrógeno, hidroxilo y halógeno o de un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), alcoxi (C1-C6), [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, [cicloalquil (C3-C8)]amino, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, -C(O)R^{3b}, -NHR^{3b}, -SR^{3a} o -N(R^{3c})C(O)R^{3a}, en los que R^{3a} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6), R^{3b} es un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre y R^{3c} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6)

o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de: nitrógeno, oxígeno y azufre,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]sililo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfino, alcanoilo (C1-C6), un grupo alcanoilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano;

Q¹ es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre

y en el que Q¹ está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de los grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo), halógeno, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carboxi, hidroxilo, alqueno (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquil (C1-C6)]carbonilo, [alcanoil (C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, -S(O)_nalquilo (C1-C6), -C(O)NR⁶R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹, en los que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico saturado y n es 0, 1 ó 2

y en el que cualquier anillo monocíclico saturado soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es metilo o ciclopropilo.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3, en el que R¹ es metilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula (I) según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ se selecciona de hidrógeno y halógeno o de un grupo alquilo (C1-C4) o alcoxi (C1-C3)

o R³ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]sililo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfino, alcanoilo (C1-C6), un grupo alcanoilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que pue-

ES 2 310 406 T3

de comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano

y en el que cualquier anillo monocíclico saturado en R³ soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, en el que R³ se selecciona de hidrógeno y halógeno o de un grupo alquilo (C1-C3) o alcoxi (C1-C3)

o R³ es un anillo heterocíclico de 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]alcoxi (C1-C6), halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, tri-[alquil (C1-C4)]sililo, ciano, amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, aminoalquilo (C1-C6), [alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), di-[alquil (C1-C6)]aminoalquilo (C1-C6), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, carbamoilo, [alquil (C1-C6)]carbamoilo, di-[alquil (C1-C6)]carbamoilo, [alquil (C1-C6)]tio, [alquil (C1-C6)]sulfonilo, [alquil (C1-C6)]sulfinilo, alcanilo (C1-C6), un grupo alcanilamino -N(R^{3d})C(O)R^{3e} en el que R^{3d} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C1-C6) y R^{3e} se selecciona de un grupo alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, saturado, anillo que puede comprender opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo (C1-C4), hidroxilo o ciano

y en el que cualquier anillo monocíclico saturado en R³ soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

8. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 7, en el que R³ se selecciona de hidrógeno y halógeno o de un grupo alquilo (C1-C3) o alcoxi (C1-C3)

o R³ es anillo heterocíclico de 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno y oxígeno,

cada uno de cuyos grupos o anillos en R³ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de: ciano, hidroxilo, ciclopropilo y alcoxi (C1-C3), cualquiera de cuyos sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos ciano.

9. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8, en el que R³ se selecciona de: hidrógeno, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, 2-hidroxipropoxi, (1-cianociclopropil)metoxi, 3-cianopropoxi, 3-hidroxipropoxi, 3-metoxipropoxi, 2-etoxietoxi y morfolino.

10. Un compuesto de fórmula (I) según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Q¹ se selecciona de: piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrahidrofuranilo y tienilo

y en el que Q¹ está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) (cualquiera de cuyos grupos alquilo (C1-C6) y alcoxi (C1-C6) puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de: alcoxi (C1-C3), halógeno, amino, hidroxilo y trifluorometilo) oxo, halógeno, nitro, ciano, -NR⁴R⁵, carboxi, hidroxilo, alquenilo (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), [alcoxi (C1-C6)]carbonilo, [alquilo (C1-C6)]carbonilo, [alcanilo (C2-C6)]amino, fenilcarbonilo, -S(O)_n[alquilo (C1-C6)], -C(O)NR⁶R⁷ y -SO₂NR⁸R⁹, en los que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R⁴ y R⁵ o R⁶ y R⁷ o R⁸ y R⁹, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico, saturado y n es 0, 1 ó 2

y en el que cualquier anillo monocíclico, saturado, soporta opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 10, en el que Q¹ se selecciona de: piridilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrahidrofuranilo y tienilo

y en el que Q¹ está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de: oxo, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), alcoxi (C1-C4) que puede estar opcionalmente sustituido por alcoxi (C1-C3) y -NR⁴R⁵, en el que R⁴ y R⁵ son seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (C1-C6) o R⁴ y R⁵, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar cada uno independientemente un anillo heterocíclico saturado.

12. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 10 ó 11, en el que Q¹ se selecciona de piridilo y pirazinilo.

13. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de uno o más de:

S-2-[2-{3-(3-etoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

ES 2 310 406 T3

S-2-[2-{3-(3-etilaminopirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metoxipirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-morfolinopirimidina;

S-2-[2-{3-(2-cloropirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metil-2-[2-{3-(2-metilaminopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-etilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-idrossietoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-idrossipropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

6-((2*R*)-2-idrossipropoxi)-2-[(2*S*)-2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-cloro-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(1-cianociclopropil)metoxi-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(2-metilpirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(1-oxopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

5 S-6-cloro-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

10 S-6-etil-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-etil-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

15 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

20 S-6-(3-metoxipropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-etoxietoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

25 S-6-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

30 S-6-(3-cianopropoxi)-2-[2-{3-(3-metilpirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-metoxi-2-[2-{3-(3-metoxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

35 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

40 S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(3-hidroxipirazin-2-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina;

S-6-(2-metoxietoxi)-2-[2-{3-(4-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina y

45 S-6-metoxi-2-[2-{3-(2-cianopirid-3-il)isoxazol-5-il}pirrolidin-1-il]-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)pirimidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, conjuntamente con un adyuvante, diluyente o portador, farmacéuticamente aceptable.

15. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un agente antitumoral adicional para el tratamiento conjunto del cáncer.

16. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso como medicamento.

17. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente.

18. Uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada sólo o en parte por tirosina cinasa de IGF-1R en un animal de sangre caliente.

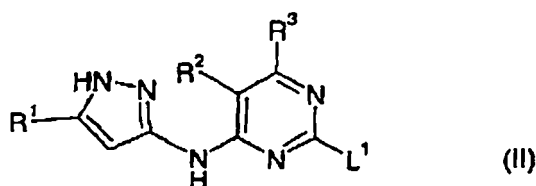
19. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de

esos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasa de IGF-1R implicada en las etapas de transducción de las señales, que conducen a la proliferación de células tumorales en un animal de sangre caliente.

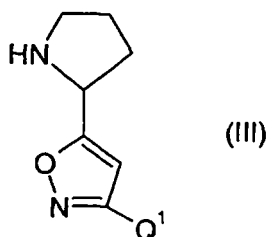
20. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, según una o más cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente.

21. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1 que comprende:

(a) la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula (II):

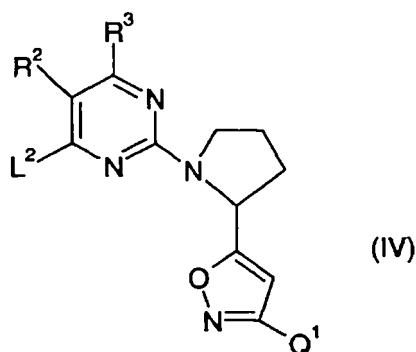


en el que L¹ representa un grupo desplazable adecuado y R¹, R² y R³ son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula (III):

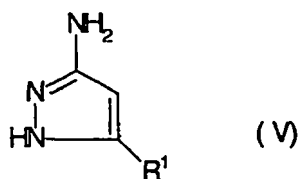


en el que Q¹ es como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

(b) la reacción, convenientemente en presencia de un ácido adecuado, de un compuesto de fórmula (IV):

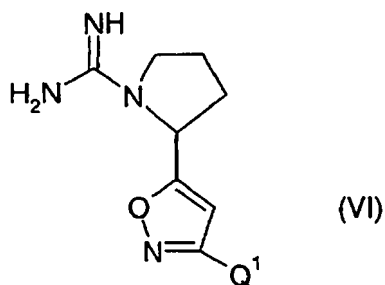


en el que L² es un grupo desplazable adecuado y R², R³ y Q¹ son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un pirazol de fórmula (V):

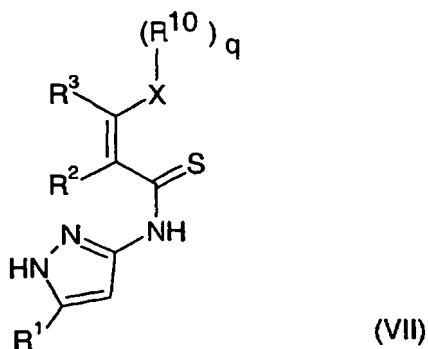


en el que R¹ es como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

(c) la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula (VI):

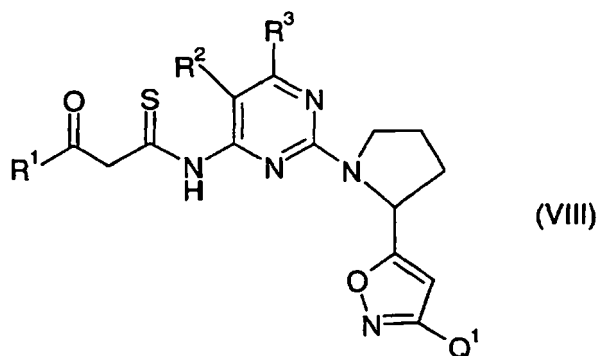


20 en el que Q¹ es como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula (VII):



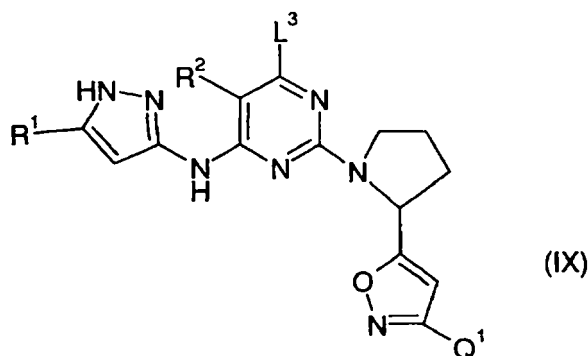
40 en el que X representa un átomo de oxígeno y q es 1 o X representa un átomo de nitrógeno y q es 2, R¹⁰ es un grupo alquilo (C1-C6) y R¹ R² y R³ son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

45 (d) la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):



65 en el que R¹, R², R³ y Q¹ son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con hidrazina o

- (e) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un grupo: alcoxi (C1-C6), amino, [alquil (C1-C6)]amino, di-[alquil (C1-C6)]amino, $-NHR^{3b}$ o $-SR^{3a}$ en los que R^{3a} y R^{3b} son como se definió en la reivindicación 1 (y el grupo R^3 está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió en la reivindicación 1), la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula (IX):

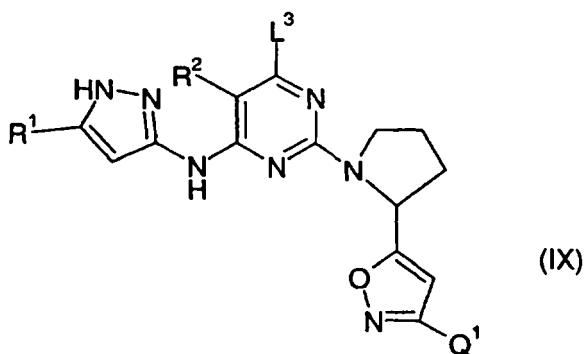


en el que L^3 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula:

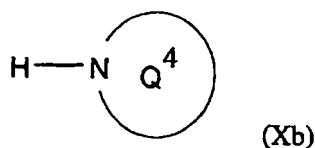


en el que Xa representa: OR^{11} , NH_2 , NHR^{11} , $N(R^{11})_2$, NHR^{3b} o SR^{3a} , en los que R^{11} es un grupo alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido y R^{3a} y R^{3b} son cada uno como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario o

- (f) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, opcionalmente sustituido, que comprende al menos un nitrógeno del anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada, de un compuesto de fórmula (IX):

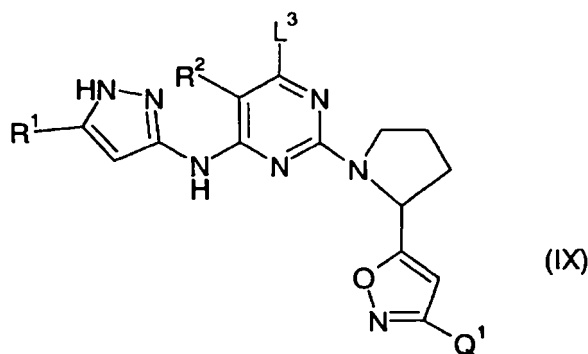


en el que L^3 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula (Xb):

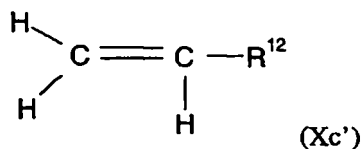


en el que Q^4 es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico, saturado, que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, además del átomo de nitrógeno mostrado anteriormente, anillo que está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió en la reivindicación 1 o

- (g) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un grupo alquenilo (C2-C6) o alquinilo (C2-C6) (y el grupo R^3 está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió en la reivindicación 1), la reacción, convenientemente en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado, de un compuesto de fórmula (IX):

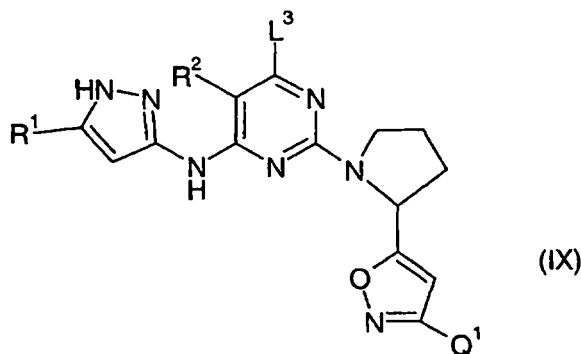


en el que L^3 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula (Xc) o de fórmula (Xc'):



en las que R^{12} se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo (C1-4) o [alcoxi (C1-C4)]carbonilo opcionalmente sustituido o

- (h) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 está unido al anillo de pirimidina por un átomo de carbono, la reacción, convenientemente en presencia de un catalizador adecuado, de un compuesto de fórmula (IX):

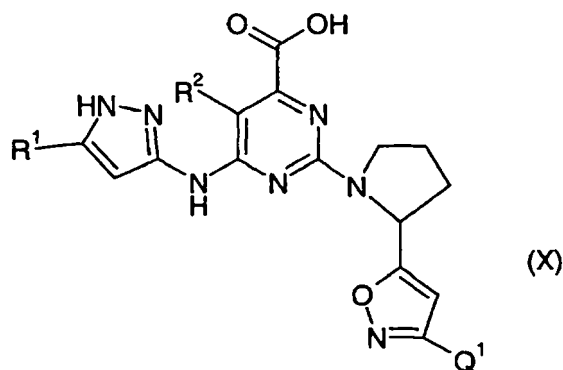


en el que L^3 es un grupo desplazable adecuado y R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de la fórmula $M-R^3$

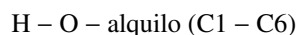
ES 2 310 406 T3

en la que R^3 está apropiadamente seleccionado de los grupos R^3 como se definió en la reivindicación 1 y M es un grupo metálico o

- (i) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un grupo [alcoxi (C1-C6)]carbonilo (y el grupo R^3 está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió en la reivindicación 1), la reacción, convenientemente en presencia de un ácido adecuado, de un compuesto de fórmula (X):

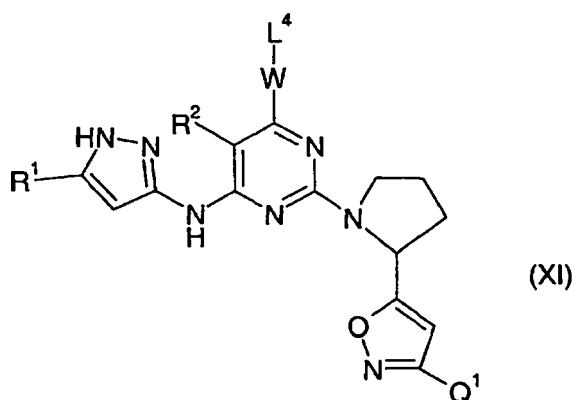


en el que R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la reivindicación 1 excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula:



en la que el grupo alquilo (C1-C6) está opcionalmente sustituido por al menos un grupo como se definió en la reivindicación 1 como un sustituyente para R^3 y se protege cualquier grupo funcional si es necesario

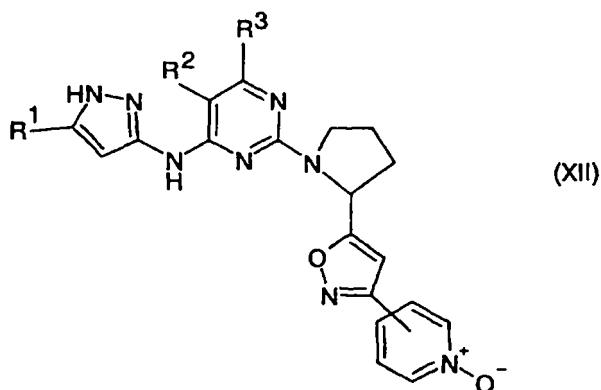
- (j) para compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C3-C6), alquino (C3-C6) o alcoxi (C1-C6), sustituido por al menos un grupo como se definió en la reivindicación 1, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



en el que L^4 es un grupo desplazable adecuado, W es un grupo: alquilo (C1-C6), alqueno (C3-C6), alquino (C3-C6) o alcoxi (C1-C6), opcionalmente sustituido y R^1 , R^2 y Q^1 son como se definió en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un compuesto de fórmula H-Xa, (Xb), (Xc), (Xc') o M- R^3 o

- (k) para compuestos de fórmula (I) en los que Q^1 es un grupo piridilo que contiene un sustituyente en la posición orto o la para en el anillo en relación con el nitrógeno de la piridina (y que contiene opcionalmente uno

o más sustituyentes adicionales como se definió en la reivindicación 1), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



20 en el que R¹, R² y R³ son como se definió en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, con un reactivo o reactivos que combinen un agente de acilación, fosforilación, sulfonación, sulfenilación o sililación con un nucleófilo. y opcionalmente después del procedimiento (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j) o (k) llevar a cabo una o más de lo siguiente:

- 25
- convertir el compuesto obtenido en un compuesto más de la invención
 - formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65