



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 841**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00940569 .7**

86 Fecha de presentación : **19.06.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1187816**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.03.2002**

54 Título: **Derivados de 5-ciano-2-aminopiridina.**

30 Prioridad: **18.06.1999 GB 9914258**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73 Titular/es: **Celltech R&D Limited**
208 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3WE, GB

72 Inventor/es: **Batchelor, Mark, James;**
Moffat, David, Festus, Charles;
Davis, Jeremy, Martin y
Hutchings, Martin, Clive

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 5-ciano-2-aminopiridina.

Esta invención se refiere a 5-ciano-2-aminopirimidinas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en medicina.

La angiogénesis, el crecimiento de capilares a partir de vasos sanguíneos existentes, es un proceso esencial en el desarrollo embrionario normal, reparación tisular y algunos aspectos de la función reproductiva femenina. También está asociada con el desarrollo de varias afecciones patológicas incluyendo el crecimiento de tumores sólidos, metástasis, soriasis y artritis reumatoide, así como de la retinopatía diabética y la degeneración macular relacionada con la edad [Folkman, Nature Medicine, (1995) 1, 27-310].

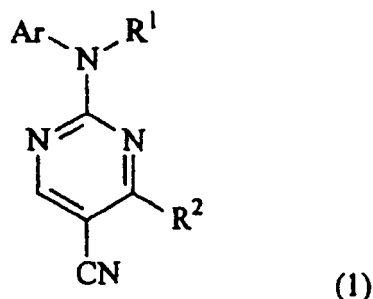
Se ha demostrado que varios factores de crecimiento median la angiogénesis a través de la alteración de la permeabilidad vascular, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF; G. Breier y col., Trends in Cell Biology, (1996), 6, 454-456], factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y los factores ácido y básico de crecimiento de fibroblastos (a y b FGF).

VEGF en forma dimérica es un ligando que se une a dos receptores transmembrana asociados con tirosina quinasa, expresados exclusivamente en células endoteliales en proliferación, KDR (Flk-1 en ratones) también conocido como VEGFR-2, y Flt-1 también conocido como VEGFR-1. La unión de VEGF a KDR/Flk lleva a la dimerización de receptores, activación de quinasas, autofosforilación del receptor y fosforilación de sustratos intracelulares. Una serie de acontecimientos análogos se sucede tras la ocupación de ligandos del receptor FGFR asociado con tirosina quinasa ampliamente expresado por aFGF o bFGF. Por consiguiente la actividad tirosina quinasa del receptor inicia una vía de señales celulares que lleva a la proliferación.

El antagonismo de VEGF con anticuerpos suprime completamente la neovascularización y el crecimiento de esferoides del rhabdomyosarcoma A673 humano en ratones atímicos [Borgstrom y col., Cancer Res., (1996), 56, 4032-4039]. La supresión de la expresión del gen de bFGF por interferones a y b inhibe la densidad capilar en ratones, llevando a la supresión del tumor de islotes pancreáticos [Folkman y col., Proc. Natl. Acad. Sci. (1996), 93, 2002 y Singh y col. Proc. Natl. Acad. Sci. (1995), 92, 10457]. Otras quinasas asociadas con receptores tales como PDGF y EGFR pueden también tener un papel mediador en la angiogénesis.

Los autores de la invención descubrieron una serie de 5-ciano-2-aminopirimidinas sustituidas que son inhibidores potentes y selectivos de tirosina quinasas de receptores involucradas en angiogénesis, especialmente KDR quinasa y/o FGFR quinasa. Puede esperarse que la inhibición selectiva de esas quinasas tenga un efecto beneficioso y por ello los compuestos son de uso para la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis, como se describió anteriormente en este documento.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de fórmula (1)



o una sal, solvato, hidrato o N-óxido del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedad asociada con la angiogénesis

en el que

Ar es un grupo aromático_{C₆₋₁₂} o heteroaromático_{C₁₋₁₃}, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R⁴ o Alq(R⁴)_m;

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo_{C₁₋₆} de cadena lineal o ramificada;

R² es un grupo -X¹-R³ en el que X¹ es un enlace directo; y

R^3 es un grupo aromático C_{6-12} o heteroaromático C_{1-13} , dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo $-R^{4b}$ o $Alq(R^{4b})_m$;

5 R^4 y R^{4b} son cada uno un átomo de halógeno, o un grupo amino ($-NH_2$), $-NHR^5$, nitro, ciano, hidroxilo ($-OH$), $-OR^5$, formilo, carboxilo ($-CO_2H$), $-CO_2Alq^1$, tiol ($-SH$), $-SR^5$, $-COR^5$, $-CSR^5$, $-SO_3H$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^5$, $-SO_2N[R^5]_2$, $-CONH_2$, $-CSNH_2$, $-CONHR^5$, $-CON[R^5]_2$, $-CSN[R^5]_2$, $-NHSO_2H$, $-NHSO_2R^5$, $-N[SO_2R^5]_2$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2NHR^5$, $-NHSO_2N[R^5]_2$, $-NHCOR^5$, $-NHCONH_2$, $-NHCONHR^5$, $-NHCON[R^5]_2$, $-NHCSR^5$, $-NHC(O)OR^5$, o un grupo aromático C_{6-12} , un grupo heteroaromático C_{1-9} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, un grupo cicloalifático C_{3-10} , o un grupo heterocicloalifático C_{3-10} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos conteniendo heteroátomos seleccionados de átomos $-O-$ o $-S-$ o $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$, estando dichos grupos aromáticos o heteroaromáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a} , estando dichos grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de átomos halógenos, grupos hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxietilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NHR^5$ o $-N(R^5)_2$, a condición de que dos sustituyentes R^4 o $-Alq(R^4)_m$ o dos R^{4b} o $-Alq(R^{4b})_m$ puedan estar unidos juntos para formar un grupo alquilendioxi C_{2-6} ;

20 Alq^1 es un grupo alquilo C_{1-8} , un grupo arilo C_{6-12} alquilo C_{1-8} , un grupo arilo C_{6-12} , un grupo ariloxi C_{6-12} alquilo C_{1-8} , un grupo alcanilo C_{1-8} alquilo C_{1-8} , o un grupo aroilo C_{6-12} alquilo C_{1-8} lineal o ramificado, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{4a} ;

25 R^5 es un $-Alq(R^4)_m$, un grupo aromático C_{6-12} , un grupo heteroaromático C_{1-9} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a} ;

Alq es una cadena de alquilenos C_{1-6} , alquilenos C_{2-6} o alquilenos C_{2-6} lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos $-O-$ o $-S-$ o grupos seleccionados de $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-N(R^6)-$;

30 R^{4a} es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{2-6} , alquiltiol C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{5-7} , haloalquilo C_{1-6} , amino ($-NH_2$), aminoalquilo C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , aminoalcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , imido, 1,1,3-trioxobenzodiazolidino, nitro, ciano, hidroxilo ($-OH$), formilo $[HC(O)-]$, carboxilo ($-CO_2H$), $-CO_2Alq^1$, alcanilo C_{1-6} , tiol ($-SH$), tioalquilo C_{1-6} , $-SC(NH_2)NH_2$, sulfonilo ($-SO_3H$), alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo ($-SO_2NH_2$), alquilamino-sulfonilo C_{1-6} , dialquilaminosulfonilo C_{1-6} , fenilaminosulfonilo, carboxamido ($-CONH_2$), alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} , sulfonilamino ($-NHSO_2H$), alquilsulfonilamino C_{1-6} , dialquilsulfonilamino C_{1-6} , fenilsulfonilamino, 2-nitrofenilsulfonilamino, aminosulfonilamino ($-NHSO_2NH_2$), alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , dialquilaminosulfonilamino C_{1-6} , fenilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} , dialquilaminocarbonilamino C_{1-6} , fenilaminocarbonilamino, alcaniloamino C_{1-6} , fenilcarbonilamino, alcaniloamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonilamino C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} , 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilo, heterocicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-6} , 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} alcoxi C_{1-6} , heteroalquilo C_{3-6} alquilamino C_{1-6} , heterocicloalquilamino C_{3-6} , tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, imidazolilalquilo C_{1-6} , imidazolilalcoxi C_{1-6} , triazolilalcoxi C_{1-6} , imidazolilaminoalcoxi C_{1-6} , fenilamino, bencilamino, benciloxi, o piridilmetilamino;

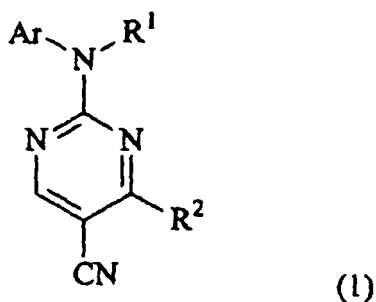
45 R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada; m es cero o un número entero 1, 2 ó 3.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (1):

50

55

60



en el que,

65 Ar es un grupo aromático C_{6-12} o heteroaromático C_{1-13} , dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo $-R^4$ o $Alq(R^4)_m$;

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o ramificada;

R² es un grupo -X¹-R³ en el que X¹ es un enlace directo; y

5 R³ es un grupo aromáticoC₆₋₁₂ o heteroaromáticoC₁₋₁₃, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R^{4b} o Alq(R^{4b})_m;

10 R⁴ y R^{4b} son cada uno un átomo de halógeno, o un grupo amino (-NH₂), -NHR⁵, nitro, ciano, hidroxilo (-OH), -OR⁵, formilo, carboxilo (-CO₂H), -CO₂Alq¹, tiol (-SH), -SR⁵, -COR⁵, -CSR⁵, -SO₃H, -SO₂R⁵, -SO₂NH₂, -SO₂NHR⁵, -SO₂N[R⁵]₂, -CONH₂, -CSNH₂, -CONHR⁵, CSNHR⁵, -CON[R⁵]₂, -CSN[R⁵]₂, -NHSO₂H, -NHSO₂R⁵, -N[SO₂R⁵]₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHR⁵, -NHSO₂N[R⁵]₂, -NHCOR⁵, -NHCONH₂, -NHCONHR⁵, -NHCON[R⁵]₂, -NHCSR⁵, -NHC(O)OR⁵, o un grupo aromáticoC₆₋₁₂, un grupo heteroaromáticoC₁₋₉ conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, un grupo cicloalifáticoC₃₋₁₀, o un grupo heterocicloalifáticoC₃₋₁₀ conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos conteniendo heteroátomos seleccionados de átomos -O- o -S- o -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- o -S(O)₂-, estando dichos grupos aromáticos o heteroaromáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a}, estando dichos grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de átomos halógenos, grupos hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, tiol, alquiltioC₁₋₆, hidroxi, alquiloC₁₋₆ hidroxietilo, -CN, -NO₂, -NHR⁵ o -N(R⁵)₂, a condición de que dos sustituyentes R⁴ o -Alq(R⁴)_m o dos R^{4b} o -Alq(R^{4b})_m puedan estar unidos juntos para formar un grupo alquilendioxiC₂₋₆;

15 Alq¹ es un grupo alquiloC₁₋₈, un grupo ariloC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈, un grupo ariloC₆₋₁₂, un grupo ariloxiC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈, un grupo alcanoiloxiC₁₋₈alquiloC₁₋₈, o un grupo aroiloxiC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈ lineal o ramificado, en los que dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁴;

20 R⁵ es un -Alq(R⁴)_m, un grupo aromáticoC₆₋₁₂, un grupo heteroaromáticoC₁₋₉ conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a};

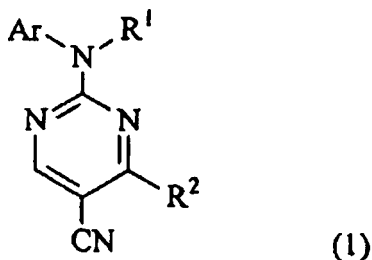
30 Alq es una cadena de alquilenosC₁₋₆, alquilenosC₂₋₆ o alquilenosC₂₋₆ lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos -O- o -S- o grupos seleccionados de -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁶)-;

35 R^{4a} es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquiloC₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₂₋₆, alquiltiolC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, cicloalcoxiC₅₋₇, haloalquiloC₁₋₆, amino (-NH₂), aminoalquiloC₁₋₆, dialquilaminoC₁₋₆, aminoalcoxiC₁₋₆, alquilaminoC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, dialquilaminoC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, imido, 1,1,3-trioxobenzodiazolidino, nitro, ciano, hidroxilo (-OH), formilo [HC(O)-], carboxilo (-CO₂H), -CO₂Alq¹, alcanoilC₁₋₆, tiol (-SH), tioalquiloC₁₋₆, -SC(NH₂)NH₂, sulfonilo (-SO₃H), alquilsulfoniloC₁₋₆, aminosulfonilo(-SO₂NH₂), alquilaminosulfoniloC₁₋₆, dialquilaminosulfoniloC₁₋₆, fenilaminosulfonilo, carboxamido (-CONH₂, alquilaminocarboniloC₁₋₆, dialquilaminocarboniloC₁₋₆, sulfonilamino (-NHSO₂H), alquilsulfonilaminoC₁₋₆, dialquilsulfonilaminoC₁₋₆, fenilsulfonilamino, 2-nitrofenilsulfonilamino, aminosulfonilamino (-NHSO₂NH₂), alquilaminosulfonilaminoC₁₋₆, dialquilaminosulfonilaminoC₁₋₆, fenilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilaminoC₁₋₆, dialquilaminocarbonilaminoC₁₋₆, fenilaminocarbonilamino, alcanoilaminoC₁₋₆, fenilcarbonilamino, alcanoilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcovicarbonilaminoC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆, 4-(alquiloC₁₋₆)piperazinilo, heterocicloalquiloC₃₋₆alquiloC₁₋₆, 4-(alquiloC₁₋₆)piperazinilalquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆alcoxiC₁₋₆, heteroalquiloC₃₋₆alquilaminoC₁₋₆, heterocicloalquilaminoC₃₋₆, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, imidazolilalquiloC₁₋₆, imidazolilalcoxiC₁₋₆, triazolilalcoxiC₁₋₆, imidazolilaminocoxiC₁₋₆, fenilamino, bencilamino, benciloxi, o piridilmetilamino;

40 R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; m es cero o un número entero 1, 2 ó 3;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (1)



para tratar un enfermedad asociada con la quinasa KDR y/o la quinasa FGFR

en el que

Ar es un grupo aromáticoC₆₋₁₂ o heteroaromáticoC₁₋₁₃, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R⁴ o Alq(R⁴)_m;

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o ramificada;

R² es un grupo -X¹-R³ en el que X¹ es un enlace directo; y

R³ es un grupo aromáticoC₆₋₁₂ o heteroaromáticoC₁₋₁₃, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R^{4b} o Alq(R^{4b})_m;

R⁴ y R^{4b} son cada uno un átomo de halógeno, o un grupo amino (-NH₂), -NHR⁵, nitro, ciano, hidroxilo (-OH), -OR⁵, formilo, carboxilo (-CO₂H), -CO₂Alq¹, tiol (-SH), -SR⁵, -COR⁵, -CSR⁵, -SO₃H, -SO₂R⁵, -SO₂NH₂, -SO₂NHR⁵, -SO₂N[R⁵]₂, -CONH₂, -CSNH₂, -CONHR⁵, -CNSHR⁵, -CON[R⁵]₂, -CSN[R⁵]₂, -NHSO₂H, -NHSO₂R⁵, -N[SO₂R⁵]₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHR⁵, -NHSO₂N[R⁵]₂, -NHCOR⁵, -NHCONH₂, -NHCONHR⁵, -NHCON[R⁵]₂, -NHCSR⁵, -NHC(O)OR⁵, o un grupo aromáticoC₆₋₁₂, un grupo heteroaromáticoC₁₋₉ conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, un grupo cicloalifáticoC₃₋₁₀, o un grupo heterocicloalifáticoC₃₋₁₀ conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos conteniendo heteroátomos seleccionados de átomos -O- o -S- o -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- o -S(O₂)-, estando dichos grupos aromáticos o heteroaromáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a}, estando dichos grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de átomos halógenos, grupos hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, tiol, alquiltioC₁₋₆, hidroxi, alquiloC₁₋₆, hidroxietilo, -CN, -NO₂, -NHR⁵ o -N(R⁵)₂, a condición de que dos sustituyentes R⁴ o -Alq(R⁴)_m o dos R^{4b} o -Alq(R^{4b})_m puedan estar unidos juntos para formar un grupo alquilendioxioC₂₋₆;

Alq¹ es un grupo alquiloC₁₋₈, un grupo ariloC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈, un grupo ariloC₆₋₁₂, un grupo ariloxiC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈, un grupo alcaniloC₁₋₈alquiloC₁₋₈, o un grupo aroiloC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈ lineal o ramificado, en el que dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁴;

R⁵ es un -Alq(R⁴)_m, un grupo aromáticoC₆₋₁₂, un grupo heteroaromáticoC₁₋₉ conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a};

Alq es una cadena de alquilenioC₁₋₆, alquenilenioC₂₋₆ o alquinilenioC₂₋₆ lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos -O- o -S- o grupos seleccionados de -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁶)-;

R^{4a} es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquiloC₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₂₋₆, alquiltiolC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, cicloalcoxiC₅₋₇, haloalquiloC₁₋₆, amino (-NH₂), aminoalquiloC₁₋₆, dialquilaminoC₁₋₆, aminoalcoxiC₁₋₆, alquilaminoC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, dialquilaminoC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, imido, 1,1,3-trioxobenzoditiazolidino, nitro, ciano, hidroxilo (-OH), formilo [HC(O)-], carboxilo (-CO₂H), -CO₂Alq¹, alcaniloC₁₋₆, tiol (-SH), tioalquiloC₁₋₆, -SC(NH₂)NH₂, sulfonilo (-SO₃H), alquilsulfoniloC₁₋₆, aminosulfonilo(-SO₂NH₂), alquilaminosulfoniloC₁₋₆, dialquilaminosulfoniloC₁₋₆, fenilaminosulfonilo, carboxamido (-CONH₂), alquilaminocarboniloC₁₋₆, dialquilaminocarboniloC₁₋₆, sulfonilamino (-NHSO₂H), alquilsulfonilaminoC₁₋₆, dialquilsulfonilaminoC₁₋₆, fenilsulfonilamino, 2-nitrofenilsulfonilamino, aminosulfonilamino (-NHSO₂NH₂), alquilaminosulfonilaminoC₁₋₆, dialquilaminosulfonilaminoC₁₋₆, fenilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilaminoC₁₋₆, dialquilaminocarbonilaminoC₁₋₆, fenilaminocarbonilamino, alcaniloaminoC₁₋₆, fenilcarbonilamino, alcaniloaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxycarbonilaminoC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆, 4-(alquiloC₁₋₆)piperazinilo, heterocicloalquiloC₃₋₆alquiloC₁₋₆, 4-(alquiloC₁₋₆)piperazinilalquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆alcoxiC₁₋₆, heteroalquiloC₃₋₆alquilaminoC₁₋₆, heterocicloalquilaminoC₃₋₆, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, imidazolilalquiloC₁₋₆, imidazolilalcoxiC₁₋₆, triazolilalcoxiC₁₋₆, imidazolilaminocoxiC₁₋₆, fenilamino, bencilamino, benciloxi, o piridilmetilamino;

R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; m es cero o un número entero 1, 2 ó 3;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

Cuando Ar en los compuestos de fórmula (1) es un grupo aromático puede ser por ejemplo un grupo aromático C₆₋₁₂ de anillo monocíclico o bicíclico fusionado opcionalmente sustituido, tal como un grupo indanilo, indenilo fenilo, 1- o 2-naftilo, o 1- o 2-tetrahidronaftilo opcionalmente sustituido.

En general, el grupo heteroaromático puede ser por ejemplo un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillos fusionados opcionalmente sustituidos. Los grupos heteroaromáticos monocíclicos incluyen por ejemplo grupos heteroaromáticos de cinco o seis miembros conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Los grupos heteroaromáticos bicíclicos incluyen por ejemplo grupos heteroaromáticos de anillos fusionados de nueve a trece miembros conteniendo uno, dos

o más heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. Los grupos heteroaromáticos tricíclicos incluyen por ejemplo grupos heteroaromáticos de anillos fusionados de diez a catorce miembros conteniendo uno, dos o más heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno. El grupo heteroaromático puede estar unido al resto del compuesto de fórmula (1) a través de cualquiera de sus átomos de carbono de anillo.

Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos representados por Ar incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazol, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalínilo, cinolinilo, naftindinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.

Cuando en el grupo $-Alq(R^4)_m$ m es un número entero 1, 2 ó 3, deberá entenderse que el sustituyente o sustituyentes R^4 pueden estar presentes en cualquier átomo de carbono adecuado en -Alq. Cuando está presente más de un sustituyente R^4 , éstos pueden ser iguales o diferentes y pueden estar presentes en el mismo o en átomos diferentes en -Alq o en R^4 como resulte apropiado. Por ello, por ejemplo, $-Alq(R^4)_m$ puede representar un grupo $-CH(R^4)_2$, tal como un grupo $-CH(OH)Ar^1$ en el que Ar^1 es un grupo arilo o heteroarilo como se definen a continuación. Claramente, cuando m es cero y no está presente un sustituyente R^4 , la cadena alquilenilo, alquenileno o alquilileno representada por Alq pasa a ser un grupo alquilo, alquenilo o alquilino.

Cuando R^4 es un átomo de halógeno, puede ser por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Alq^1 es un grupo alquilo C_{1-8} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido tal como un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo; un grupo arilo C_{6-12} alquilo C_{1-8} tal como un grupo bencilo, feniletilo, fenilpropilo, 1-naftilmetilo o 2-naftilmetilo opcionalmente sustituido; un grupo arilo C_{6-12} tal como un grupo fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo opcionalmente sustituido; un grupo ariloxi C_{6-12} alquilo C_{1-8} tal como un grupo feniloximetilo, feniloxietilo, 1-naftiloxietilo, o 2-naftiloximetilo opcionalmente sustituido; un grupo alcaniloxi C_{1-8} alquilo C_{1-8} tal como un grupo pivaliloximetilo, propioniloxietilo o propioniloxipropilo; o un grupo aroiloxi C_{6-12} alquilo C_{1-8} tal como un grupo benzoiloxietilo o benzoiloxipropilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales presentes en el grupo Alq^1 incluyen los sustituyentes R^4 descritos anteriormente.

Cuando está presente Alq en o como un sustituyente, puede ser por ejemplo una cadena metileno, etileno, n-propileno, i-propileno, n-butileno, i-butileno, s-butileno, t-butileno, etenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, etinileno, 2-propinileno, 2-butinileno o 3-butinileno, interrumpida opcionalmente por uno, dos o tres átomos -O- o -S-, o grupos -S(O)-, -S(O)₂ o -N(R⁶)- (en el que R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado).

Cuando está presente R^4 en compuestos de fórmula (1) como un grupo cicloalifático opcionalmente sustituido, puede ser un grupo cicloalifático C_{3-10} opcionalmente sustituido. Ejemplos particulares incluyen grupos cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituidos, por ejemplo cicloalquilo C_{3-7} , o grupos cicloalquenilo C_{3-10} por ejemplo cicloalquenilo C_{3-7} .

Los grupos heterocicloalifáticos representados por R^4 incluyen los grupos alifáticos o cicloalifáticos descritos para R^4 pero con cada grupo conteniendo además uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos conteniendo heteroátomos seleccionados de átomos de -O- o -S- o grupos -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- o -S(O₂)-.

Ejemplos particulares de grupos cicloalifáticos y heterocicloalifáticos R^4 incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-ciclobuten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 3,5-ciclohexadien-1-ilo, tetrahidrofuranilo, pirrolina, por ejemplo 2- o 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, por ejemplo 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, por ejemplo 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, por ejemplo 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piranilo, por ejemplo 2- o 4-piranilo, piperidinilo, 1,4-dioxaniol, morfolinilo, 1,4-ditiani- nilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3,5-tritiano, oxazinilo, por ejemplo 2H-1,3-, 6H-1,3-, 6H-1,2-, 2H-1,2- o 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, isoxazinilo, oxatiazinilo, por ejemplo 1,2,5 o 1,2,6-oxatiazinilo, o 1,3,5-oxadiazinilo opcionalmente sustituidos.

Sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en grupos cicloalifáticos y heterocicloalifáticos R^4 incluyen uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, por ejemplo átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o grupos hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , por ejemplo metoxi o etoxi, tiol, alquiltio C_{1-6} , por ejemplo metiltio o etiltio, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , por ejemplo hidroximetili, hidroxietilo, -CN, -NO₂, -NHR⁵ o -N(R⁵)₂.

Los grupos arilo y heteroarilo representados por los grupos R^4 , R^5 o Ar^1 incluyen por ejemplo grupos aromáticos C_{6-12} monocíclicos o bicíclicos opcionalmente sustituidos, por ejemplo grupos fenilo, o grupos heteroaromáticos C_{1-9} tales como los descritos anteriormente en relación con el grupo Ar. Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en estos grupos incluyen uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a} como se describen a continuación.

Átomos o grupos particularmente útiles representados por R^4 , $-Alq(R^4)_m$ o R^{4a} incluyen átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o grupos alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo o etilo, alquilamino C_{1-6} , por ejemplo metilamino o etilamino, hidroxialquilo C_{1-6} , por ejemplo hidroximetilo o hidroxietilo, hidroxialcoxi C_{2-6} , por ejemplo 2-hidroxietoxi o 3-hidroxietoxi, alquiltiol C_{1-6} por ejemplo metiltiol o etiltiol, alcoxi C_{1-6} , por ejemplo metoxi o etoxi, cicloalcoxi C_{5-7} , por ejemplo ciclopentiloxi, haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo trifluorometilo, amino ($-NH_2$), aminoalquilo C_{1-6} , por ejemplo aminometilo o aminoetilo, dialquilamino C_{1-6} , por ejemplo dimetilamino o dietilamino, aminoalcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , imido, tal como ftalimido o naftalimido, por ejemplo 1,8-naftalimido, 1,1,3-trioxobenzod[*t*]iazolidino, nitro, ciano, hidroxilo ($-OH$), formilo $[HC(O)-]$, carboxilo ($-CO_2H$), $-CO_2Alq^1$ [en el que Alq^1 es como se definió anteriormente], alcanosilo C_{1-6} por ejemplo acetilo, tiol ($-SH$), tioalquilo C_{1-6} , por ejemplo tio-
 10 metilo o tioetilo, $-SC(NH_2)NH_2$, sulfonilo ($-SO_3H$), alquilsulfonilo C_{1-6} , por ejemplo metilsulfonilo, aminosulfonilo ($-SO_2NH_2$), alquilaminosulfonilo C_{1-6} , por ejemplo metilaminosulfonilo o etilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo C_{1-6} , por ejemplo dimetilaminosulfonilo o dietilaminosulfonilo, fenilaminosulfonilo, carboxamido ($-CONH_2$), alquilaminocarbonilo C_{1-6} , por ejemplo metilaminocarbonilo o etilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo C_{1-6} , por ejemplo dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo, sulfonilamino ($-NHSO_2H$), alquilsulfonilamino C_{1-6} , por ejemplo metilsulfonilamino o etilsulfonilamino, dialquilsulfonilamino C_{1-6} , por ejemplo dimetilsulfonilamino o dietilsulfonilamino, fenilsulfonilamino opcionalmente sustituido, por ejemplo 2-, 3- o 4-fenilsulfonilamino sustituido tal como 2-nitrofenilsulfonilamino, aminosulfonilamino ($-NHSO_2NH_2$), alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , por ejemplo metilaminosulfonilamino o etilaminosulfonilamino, dialquilaminosulfonilamino C_{1-6} , por ejemplo dimetilaminosulfonilamino o dietilaminosulfonilamino, fenilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} por ejemplo metilaminocarbonilamino o etilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino C_{1-6} , por ejemplo dimetilaminocarbonilamino o dietilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonilamino, alcanoilamino C_{1-6} , por ejemplo acetilaminocarbonilamino, fenilcarbonilamino opcionalmente sustituido, alcanoilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} , por ejemplo acetilaminometilo, alcoxycarbonilamino C_{1-6} , por ejemplo metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino o t-butoxycarbonilamino, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo piperidinilo, piperazinilo, 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilo, por ejemplo 4-metilpiperazinilo, homopipepazinilo, o morfolinilo, heterocicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo piperidinilalquilo C_{1-6} , piperazinilalquilo C_{1-6} , 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilalquilo C_{1-6} , por ejemplo 4-metilpiperazinilalquilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo morfolinilalcoxi C_{1-6} , heteroalquilo C_{3-6} alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilamino C_{3-6} opcionalmente sustituido, tetrazolilo, imidazolilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, por ejemplo 1,2,4-, 1,2,3-, 1,3,4- o 1,2,5-triazolilo, imidazolilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, imidazolilalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, triazolilalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, imidazolilaminoalcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilamino opcionalmente sustituido, bencilamino opcionalmente sustituido, benciloxi opcionalmente sustituido, o piridilmetilamino opcionalmente sustituido.

35 Cuando se desea, dos sustituyentes R^4 o $-Alq(R^4)_m$ pueden estar unidos juntos para formar un grupo cíclico tal como un éter cíclico, por ejemplo un grupo alquilendioxi C_{2-6} tal como etilendioxi.

Podrá apreciarse que cuando están presentes dos o más sustituyentes R^4 , $-Alq(R^4)_m$ o R^{4a} , éstos no deben ser necesariamente los mismos átomos y/o grupos.

40 Sustituyentes R^4 , $-Alq(R^4)_m$ o R^{4a} especialmente útiles incluyen por ejemplo átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo metilamino, etilamino, hidroximetilo, hidroxietilo, metiltiol, etiltiol, metoxi, etoxi, n-propoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 2-aminoetoxi, 3-aminopropoxi, 2-(metilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 3-(dimetilamino)propoxi, ciclopentiloxi, ciclohexilo, ciclohexilamino, 2-hidroxiciclohexilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilamino, etilamino, amino ($-NH_2$), aminometilo, aminoetilo, dimetilamino, dietilamino, etil(metil)amino, propil(metil)amino, 2-hidroxietilamino, 3-hidroxipropilamino, 4-hidroxibutilamino, 2-aminoetilamino, 3-aminopropilamino, 4-aminobutilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-(etilamino)etilamino, 2-(i-propilamino)etilamino, 3-(i-propilamino)propilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 3-(dimetilamino)propilamino, 2-(dietilamino)etilamino, 3-(dietilamino)propilamino, 2-(metilamino)-etil(metil)amino, 3-(metilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etil(etil)amino, dimetilaminoetoxi, nitro, ciano, hidroxilo ($-OH$), formilo $[HC(O)-]$, carboxilo ($-CO_2H$), $-CH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2$ fenilo, t-butoxycarbonilmetoxi, acetilo, fenacetilo tio ($-SH$), tiometilo, tioetilo, $-SC(NH)NH_2$, sulfonilo ($-SO_2H$), metilsulfonilo, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, carboxamido ($-CONH_2$), metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metilaminocarbonilmetilo, $-NHC(S)NH_2$, sulfonilamino ($-NHSO_2H$), metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, dimetilsulfonilamino, dietilsulfonilamino, sulfonilamino ($-NHSO_2NH_2$), metilaminosulfonilamino, etilaminosulfonilamino, dimetilaminosulfonilamino, dietilaminosulfonilamino, metilaminocarbonilamino, etilaminocarbonilamino, dimetilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilamino, acetilamino, fenilcarbonilamino, aminometilcarbonilamino, acetilaminometilo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, t-butoxycarbonilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-metilpiperazinilalquilfenilcarbonilamino C_{1-6} , homopiperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilalquilo C_{1-6} , piperidinilalquilo C_{1-6} , piperazinilalquilo C_{1-6} , 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilalquilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , morfolinioetoxi, 2-pirrolidiniletalmino, 2-(1-metilpirrolidinil)etilamino, 1-etilpirrolidinilmetilamino, piperidinilamino, 1-bencilpiperidinilamino, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, alquilimidazolilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , imidazolilalcoxi C_{1-6} , triazolilalquilo C_{1-6} , triazolilalcoxi C_{1-6} , imidazolilalquilo C_{1-6} tales como imidazolilmetilo o imidazoliletilo, 4-(metoxi)fenilamino, 4-(3-hidroxipropil)fenilamino, bencilamino, benciloxi o piridilmetilamino.

En los compuestos de fórmula (1), cuando el grupo R^1 o el grupo R^6 [cuando está presente como $-N(R^6)-$] es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, puede ser por ejemplo un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada tal como un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

Los grupos amino sustituidos incluyen por ejemplo grupos de fórmulas $-NR^8R^9$ [en las que R^8 es un grupo alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, interrumpido opcionalmente por uno o dos heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos representados por X^3 (en el que X^3 es un átomo o grupo como se describió anteriormente para X^1) y R^9 es un átomo de hidrógeno o es un grupo como se definió para R^8], $-N(R^9)COR^8$, $-N(R^9)CSR^8$, $-N(R^9)SOR^8$, $-N(R^9)SO_2R^8$, $-N(R^9)CONH_2$, $-N(R^9)CONR^8R^9$, $-N(R^9)C(O)OR^8$, $-N(R^9)C(NH)NH_2$, $-N(R^9)C(NH)NR^8R^9$, $-N(R^9)CSNH_2$, $-N(R^9)CSNR^8R^9$, $-N(R^9)SONH_2$, $-N(R^9)SONR^8R^9$, $-N(R^9)SONH_2$, $-N(R^9)SO_2NH_2$, $-N(R^9)SONR^8R^9$ o $-N(R^9)Cic^1$ [en el que Cic^1 es un grupo carbocíclico C_{3-7} monocíclico opcionalmente sustituido conteniendo opcionalmente uno o más átomos de -O- o -S- o grupos $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$ o $-S(O_2)-$].

Ejemplos particulares de grupos amino, amino sustituidos y amino cíclicos incluyen $-NH_2$, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, $-NHCic^1$ en el que Cic^1 es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido, o $-NHet^1$ donde $-NHet^1$ es un grupo pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en estos grupos y grupos amino sustituidos y amino cíclicos incluyen en general uno, dos o tres átomos de halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo, o alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, hidroxilo, o alcoxi C_{1-4} , por ejemplo grupos metoxi o etoxi.

Cuando está presente R^3 en compuestos de fórmula (1) como un grupo aromático o heteroaromático, puede ser por ejemplo un grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido como se describió anteriormente en relación con el grupo Ar. Los sustituyentes opcionales que pueden estar presentes en estos grupos aromáticos o heteroaromáticos incluyen uno, dos o tres sustituyentes R^{4b} o $-Alq(R^{4b})_m$ en los que R^{4b} es un átomo o grupo como se describió anteriormente para R^4 , y Alq y m son como se describieron anteriormente. Los sustituyentes particulares incluyen grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos [en los que los sustituyentes opcionales incluyen uno, dos o tres de aquellos sustituyentes opcionales descritos anteriormente para R^3 cuando es un grupo alifático y átomos de halógeno, por ejemplo átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , por ejemplo metoxi o etoxi, tiol, alquiltio C_{1-6} , por ejemplo metiltio o etiltio, $-SC(NH)NH_2$, $-CH_2C(NH)NH_2$, amino, amino sustituido o amino cíclicos como se describió anteriormente para los sustituyentes opcionales en grupos R^3 alifáticos.

La presencia de ciertos sustituyentes en los compuestos de fórmula (1) puede hacer posible la formación de sales de los compuestos. Las sales adecuadas incluyen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de adición de ácidos derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, y sales derivadas de bases inorgánicas y orgánicas.

Las sales de adición de ácidos incluyen clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, alquilsulfonatos, por ejemplo metansulfonatos, etansulfonatos, o isetonatos, arilsulfonatos, por ejemplo p-toluensulfonatos, besilatos o napsilatos, fosfatos, sulfatos, hidrógeno sulfatos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, maleatos, fumaratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartratos y benzoatos.

Las sales derivadas de bases inorgánicas u orgánicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio o calcio, y sales de aminas orgánicas tales como sales de morfolina, piperidina, piperazina, dimetilamina o dietilamina.

Las sales particularmente útiles de compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables, especialmente sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Podrá apreciarse que dependiendo de la naturaleza del grupo Ar y del sustituyente R^2 , los compuestos de fórmula (1) pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos y/o pueden tener uno o más centros quirales de modo que pueden existir enantiómeros o diastereoisómeros. Deberá entenderse que la invención se extiende a la totalidad de tales tautómeros e isómeros de los compuestos de fórmula (1), y a mezclas de los mismos, incluyendo racematos.

En los compuestos de acuerdo con la invención, el grupo aromático representado por Ar es de preferencia un grupo fenilo sustituido. El grupo heteroaromático representado por Ar es de preferencia un grupo heteroaromático monocíclico sustituido de cinco o seis miembros o un grupo heteroaromático de anillos fusionados de nueve o diez miembros, cada uno de dichos grupos conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno. Los grupos particularmente útiles de estos tipos incluyen grupos piridilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo y benzoxazolilo sustituidos.

Los grupos quinolilo, indazolilo o benzotiazolilo sustituidos son especialmente útiles. Los sustituyentes presentes en cualquiera de los grupos Ar mencionados anteriormente pueden ser cualquiera de aquellos átomos o grupos $-R^4$ o $-Alq(R^4)_m$, particularmente uno, dos o tres átomos o grupos $-R^4$ y/o $-Alq(R^4)_m$, descritos general o particularmente anteriormente y más adelante en los Ejemplos en este documento. Los sustituyentes particularmente útiles son aquellos que contienen uno o más centros básicos, como se describe a continuación en este documento. De preferencia, al menos un sustituyente $-R^4$ o $-Alq(R^4)_m$ contendrá un centro básico.

En general, en los compuestos de la invención, R^1 es de preferencia un átomo de hidrógeno.

En una preferencia general, R^2 en los compuestos de fórmula (1) es un grupo $-X^1R^3$ en el que X^1 es un enlace directo. En estos compuestos R^3 es de preferencia un grupo aromático opcionalmente sustituido o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo y es especialmente un grupo heteroaromático monocíclico. Por ello, en particular R^3 puede ser un grupo fenilo, tienilo, tiazolilo, indolilo o piridilo opcionalmente sustituido. El grupo piridilo puede por lo general estar unido al resto del compuesto de fórmula (1) a través de cualquier carbono disponible del anillo y es con respecto a ese átomo de carbono, un grupo 2-, 3- o 4-piridilo. Los grupos 3-piridilo sustituidos son especialmente útiles. Los sustituyentes que pueden estar presentes en estos grupos R^3 aromáticos y heteroaromáticos incluyen uno, dos o tres sustituyentes $-R^{4b}$ o $-Alq(R^{4b})_m$ como se describieron en general y en particular anteriormente y más adelante en los Ejemplos en este documento. En una preferencia, al menos un sustituyente $-R^{4b}$ o $-Alq(R^{4b})_m$ contendrá un centro básico como se describe a continuación.

Un grupo de compuestos particularmente útil de acuerdo con la invención tiene la fórmula (1) en la que Ar es un fenilo sustituido, un grupo heteroaromático monocíclico de seis miembros o un grupo heteroaromático de anillos fusionados de nueve o diez miembros, cada uno de dichos grupos conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno; R^1 es un átomo de hidrógeno y R^2 es un grupo fenilo, tienilo, tiazolilo o grupo monocíclico o bicíclico sustituido conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno.

En compuestos de este tipo, Ar es especialmente un grupo fenilo, piridilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo o benzoxazolilo sustituido. Los grupos fenilo sustituidos son particularmente útiles. El grupo R^2 es de preferencia un grupo tienilo, fenilo, indolilo o piridilo opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes que pueden estar presentes en grupos Ar o R^2 de estos tipos incluyen uno, dos o tres de aquellos sustituyentes $-R^4$, $-Alq(R^4)_m$, $-R^{4b}$ y/o $-Alq(R^{4b})_m$ general y particularmente descritos anteriormente con referencia a compuestos de fórmula (1), especialmente sustituyentes que contienen uno o más centros básicos. Los sustituyentes particularmente útiles que contienen centros básicos incluyen grupos que contienen nitrógeno, tales como grupos amino, amino sustituidos y amino cíclicos, como se describió anteriormente con referencia a sustituyentes opcionales presentes en grupos alifáticos R^3 , grupos heteroaromáticos opcionalmente sustituidos y conteniendo nitrógeno, particularmente grupos heteroaromáticos monocíclicos de cinco o seis miembros conteniendo nitrógeno, tales como grupos imidazolilo opcionalmente sustituidos.

Los grupos particulares que contienen centros básicos incluyen $-X^{1a}(Alq^a)_pNR^{7a}R^{7b}$ (en el que X^{1a} es un enlace directo o un átomo o grupo conector como se definió anteriormente para X^1 , Alq^a es como se definió anteriormente para Alq, p es cero o un número entero 1) y R^{7a} y R^{7b} que pueden ser el mismo o diferente, es cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, $-X^{1a}(Alq^a)_pNHet^1$ (en el que $-NHet^1$ es un grupo amino cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos distintos o grupos que contienen heteroátomos seleccionados de átomos -O- o -S-, o grupos $-N(R^6)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$) y $-X^{1a}(Alq^a)_pAr^2$ (donde Ar^2 es un grupo heteroaromático conteniendo nitrógeno como se describió anteriormente para Ar). En estos grupos, $NR^{7a}R^{7b}$ puede en particular ser $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, o $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHet^1$ puede en particular ser pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo tiomorfolinilo o pirazolidinilo opcionalmente sustituidos; Ar^2 puede en particular ser imidazolilo opcionalmente sustituido. X^{1a} cuando está presente puede en particular ser un átomo de oxígeno o un grupo $-NH-$.

Los átomos conectores representados por X^{1a} cuando están presentes en compuestos de fórmula (1) incluyen los átomos -O- o -S-. Cuando X^{1a} es un grupo conector puede ser por ejemplo un grupo $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$, $-N(R^7)-$ [en el que R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo o etilo], $-C(R^7)_2$, $-CON(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-CSN(R^7)-$, $-N(R^7)CO-$, $-N(R^7)C(O)O-$, $-N(R^7)CS-$, $-SON(R^7)$, $-SO_2N(R^7)$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^7)CON(R^7)-$, $-N(R^7)CSN(R^7)-$, $-N(R^7)SON(R^7)-$ o $-N(R^7)SO_2N(R^7)-$.

Los sustituyentes $-R^{4b}$ y $-Alq(R^{4b})_m$ especialmente útiles en compuestos de la invención incluyen grupos $-NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CONH(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$ - pirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, imidazolilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo y piperidiniletilo. Los sustituyentes $-R^4$ y $-Alq(R^4)_m$ particularmente útiles incluyen átomos de flúor y cloro y grupos metilo, etilo, metoxi, $-CF_3$, $-CH_2F_2$, $-CH_2F$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCHF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, Ar^{2a} donde Ar^{2a} es imidazolilo, alquilimidazolilo C_{1-3} , triazolilo o alquiltriazolilo C_{1-3} , alquilo $C_{1-3}Ar^{2a}$, $-OalquiloC_{1-3}Ar^{2a}$, $-NHet^{1a}$, donde $-NHet^{1a}$ es piperidinilo, alquilpiperidinilo C_{1-3} , morfolinilo, alquilmorfolinilo C_{1-3} , pirrolidinilo, alquilpirrolidinilo C_{1-3} , piperazinilo, alquilpiperazinilo C_{1-3} , imidazolidinilo, alquilimidazolidinilo C_{1-3} , pirazolidinilo o alquilpirazolidinilo C_{1-3} , alquilo $C_{1-3}NHet^{1a}$, $-OalquiloC_{1-3}NHet^{1a}$, y $-NHCOAr^3$ donde Ar^3 es fenilo opcionalmente sustituido con Ar^{2a} , alquilo $C_{1-3}Ar^{2a}$, $-OalquiloC_{1-3}Ar^{2a}$, $-NHet^1$, alquilo $C_{1-3}NHet^1$ y $-OalquiloC_{1-3}NHet^1$.

En los grupos de preferencia anteriores el término triazolilo pretende significar todos los isómeros posibles como se describió anteriormente con referencia al grupo Ar e incluye especialmente grupos 1,2,3- y 1,2,4-triazolilo.

Los compuestos particularmente útiles de la invención incluyen:

5-Ciano-4-fenil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletil)fenil]-4-(4-metoxycarbonilfenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-(4-hidroximetilfenil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[(4-N,N-dietilaminometil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[2-(3(R)-dimetilaminopirrolidin-1-il)piridin-5-il]-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(2-N,N-dietilaminoetilaminocarboxi)fenil]-4-fenilpirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-fenil-N-{4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-4(1,2,3-triazol-1-il)-fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-[3-(5-Ciano-4-tiofen-2-ilpirimidin-2-ilamino)fenil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzamida;

4-[3-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-metilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[4-(imidazol-1-il)metil]fenil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirimidin-2-amina;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

Compuestos especialmente útiles de acuerdo con la invención incluyen:

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4(1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4-[4-(1-dimetilamino-1-metiletil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-piperidin-1-iletil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolinetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolinetil)fenil]pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[4-(1-metil-1-pirrolidin-1-iletil)fenil]-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-{2-([2-(dietilamino)etil]amino)piridin-5-il}-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores potentes y selectivos de las quinasas KDR y/o FGFR como se demostró por inhibición diferencial de estas enzimas al comparar con la inhibición de otras proteína quinasas tales como quinasas EGFR, quinasas p56^{lck}, quinasas ZAP-70, proteína quinasas C, quinasas Csk y quinasas p59^{lyn}. La capacidad de estos compuestos para actuar de esa manera puede determinarse simplemente usando pruebas tales como aquellas descritas en los Ejemplos a continuación.

Los compuestos de acuerdo con la invención son por consiguiente de uso particular en la profilaxis y tratamiento de enfermedades en las que la acción inapropiada de la quinasas KDR juega un papel, por ejemplo en estados de enfermedad asociados con angiogénesis. Los compuestos se usan por ejemplo en la profilaxis y tratamiento del cáncer, soriasis, artritis reumatoide, Sarcoma de Kaposi, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis y enfermedades oculares, tal como retinopatía diabética, que implica la proliferación vascular retiniana; debe entenderse que la invención

abarca tales usos y el uso de un compuesto de fórmula (1) en la preparación de un medicamento para la profilaxis y tratamiento de tales enfermedades.

Para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas, y de acuerdo con otro aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tomar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflado.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes ligantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o hidrógenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por medio de procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado previo a su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Las preparaciones pueden también contener sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes adecuados.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos de fórmula (1) pueden formularse para administración parenteral por inyección, incluyendo inyección en bolo o infusión o inyección mediada por partículas. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampolla de vidrio o en envases multidosis, por ej. viales de vidrio o un dispositivo conteniendo gas comprimido tal como helio para administración mediada por partículas. La composición para inyección en bolo o infusión puede tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, previo al uso. Para administración mediada por partículas, el complejo puede estar recubriendo partículas tales como partículas microscópicas de oro.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (1) pueden también formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación o por inyección intramuscular. Cuando se desea, los compuestos de acuerdo con la invención pueden también conjugarse a un polímero, por ejemplo un polímero que se presenta naturalmente tal como albúmina, para prolongar la semivida del compuesto en uso. Tales conjugados pueden formularse y administrarse como se describió anteriormente.

Para administración nasal o administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se administran convenientemente en una forma de presentación como vaporizador de aerosol para paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

La composición puede, si se desea presentarse en un paquete o dispositivo administrador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria conteniendo el ingrediente activo. El paquete o dispositivo de administración puede estar acompañado por las instrucciones para administración.

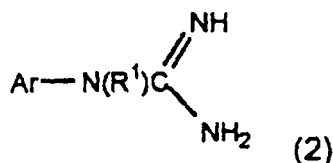
La cantidad de un compuesto de la invención necesaria para la profilaxis o tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y de la condición del paciente que se trata. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden variar desde aproximadamente 100 ng/kg hasta 100 mg/kg por ejemplo aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal para administración oral o bucal, desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral y aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg por ejemplo aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 1000 mg para administración nasal o administración por inhalación o insuflado.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por medio de una cantidad de procedimientos como se describen a continuación en general y más específicamente en los Ejemplos de aquí en adelante. En la siguiente descripción de procedimientos, los símbolos R¹, R², Alq, Alq¹ y Ar cuando se usan en el texto o fórmulas descritas, debe entenderse que representan aquellos grupos descritos anteriormente con referencia a la fórmula (1) a menos que se indique de otra manera. En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por

ejemplo grupos hidroxilo, amino, tio o carboxi, cuando se los desea tener en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones.

Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional [ver, por ejemplo, Green, T. W. en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, (1991)]. En algunas circunstancias, la desprotección puede ser la etapa final en la síntesis de un compuesto de fórmula (1) y debe entenderse que los procedimientos de acuerdo con la invención descritos a continuación abarcan tal eliminación de grupos protectores.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (1) por reacción de una guanidina de fórmula (2)



o una sal de la misma

con una enaminona de fórmula (3):



en la que R^{10} y R^{11} , que pueden ser iguales o diferentes, es cada uno un grupo alquilo C_{1-6} .

La reacción puede realizarse en un solvente, por ejemplo un solvente prótico tal como un alcohol, por ejemplo etanol, metoxietanol o propan-2-ol, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o carbonato de potasio, a una temperatura elevada, por ejemplo temperatura de reflujo.

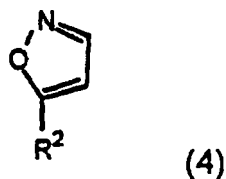
Las sales de compuestos de fórmula (2) incluyen sales ácidas tales como sales de ácidos inorgánicos por ejemplo clorhidratos o nitratos.

Las guanidinas intermedias de fórmula (2) pueden prepararse por reacción de la amina correspondiente ArNH_2 con cianamida a una temperatura elevada. La reacción puede realizarse en un solvente tal como etanol a una temperatura elevada, por ejemplo por encima de la temperatura de reflujo. Cuando se desea obtener una sal de una guanidina de fórmula (2), la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido concentrado, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido nítrico.

Las aminas ArNH_2 son compuestos conocidos o pueden obtenerse por medio de procedimientos convencionales, por ejemplo por hidrogenación de los nitro derivados correspondientes usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico en un solvente adecuado, por ejemplo como se describe a continuación más particularmente en la interconversión de reacciones. Los nitrobenzenos para esta reacción particular son compuestos conocidos o pueden prepararse usando procedimientos similares a aquellos usados para la preparación de los compuestos conocidos.

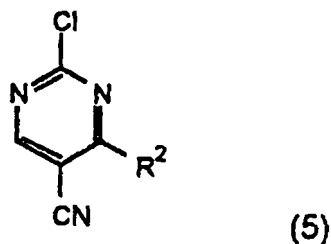
Las enaminonas de fórmula (3) son compuestos conocidos o pueden prepararse por la reacción de un derivado acetilo $\text{R}^2\text{COCH}_2\text{CN}$ con un acetal $(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{NCH}(\text{OR}^{12})_2$ (en el que R^{12} es un grupo alquilo C_{1-6} tal como un grupo metilo o etilo) a una temperatura elevada. Los materiales de partida para esta reacción son compuestos conocidos o pueden prepararse por medio de procedimientos análogos a aquellos usados para la preparación de los compuestos conocidos.

Un procedimiento particularmente útil para la preparación de derivados acetilo $\text{R}^2\text{COCH}_2\text{CN}$ incluye tratar un isoxazol correspondiente de fórmula (4):



con una base tal como un alcóxido, por ejemplo etóxido de sodio, en un solvente tal como un alcohol, por ejemplo etanol, a temperatura ambiente. Los isoxazoles intermedios de fórmula (4) pueden obtenerse por reacción de la correspondiente aminopropenona $(\text{R}^2\text{COCHCHN}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11}))$ con hidroxilamina en un solvente tal como un alcohol, por ejemplo MeOH a temperatura ambiente. El material de partida de aminopropenona para esta reacción puede obtenerse por reacción de la correspondiente metilcetona R^2COCH_3 con un acetal $(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{NCH}(\text{OR}^{12})_2$ como se describió anteriormente.

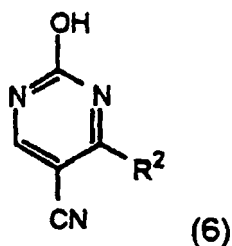
En otro procedimiento de acuerdo con la invención, puede prepararse un compuesto de fórmula (1) por desplazamiento de un átomo de cloro en una pirimidina de fórmula (5):



con una amina ArNH_2

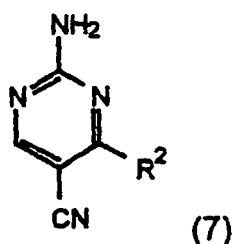
La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo a temperatura de reflujo, cuando es necesario en presencia de un solvente, por ejemplo un alcohol, tal como 2-etoxietanol o isopropanol, un éter cíclico, por ejemplo dioxano o una amida sustituida tal como dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una amina orgánica tal como piridina.

Las pirimidinas intermedias de fórmula (5) pueden obtenerse por reacción de una pirimidina correspondiente de fórmula (6):



con oxiclورو de fósforo opcionalmente en un solvente tal como una amida sustituida, por ejemplo dimetilformamida a una temperatura elevada, por ejemplo a temperatura de reflujo.

Los intermedios de fórmula (6) pueden prepararse a partir de la amina correspondiente de fórmula (7):



con nitrito de sodio en un ácido acuoso, por ej ácido sulfúrico acuoso aproximadamente a temperatura ambiente.

Las aminas de fórmula (7) pueden prepararse por reacción de una enaminona de fórmula (3) con una sal de guanidina, por ejemplo carbonato de guanidina, como se describió anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (1).

Pueden prepararse también compuestos de fórmula (1) por interconversión de otros compuestos de fórmula (1) y debe entenderse que la intención abarca tales procedimientos de interconversión. Por ello, por ejemplo, pueden usarse enfoques de sustitución convencionales usando por ejemplo alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, tioacilación, sulfonilación, formilación o reacciones de acoplamiento para agregar nuevos sustituyentes y/o extender sustituyentes existentes en los compuestos de fórmula (1). Como alternativa, los sustituyentes existentes en los compuestos de fórmula (1) pueden ser modificados por ejemplo por oxidación, reducción o reacciones de escisión por ejemplo, para dar otros compuestos de fórmula (1).

A continuación se describen en términos generales una cantidad de enfoques que pueden usarse para modificar grupos Ar y/o R² existentes en compuestos de fórmula (1). Se apreciará que cada una de estas reacciones será posible sólo cuando exista un grupo funcional apropiado en los intermedios de compuestos de fórmula (1). Cuando se desee, estas reacciones también pueden realizarse en los intermedios de los compuestos de fórmula (1), por ejemplo en la
 5 preparación de aminas intermedias, derivados ArNH₂ o acetilo R²COCH₂CN, y la siguiente descripción está prevista para aplicarse a estos intermedios aunque sólo se menciona un compuesto de fórmula (1).

Así, por ejemplo puede llevarse a cabo una alquilación, arilación o heteroarilación de un compuesto de fórmula (1) por reacción del compuesto con un reactivo AlqL o Ar³L, en el que Alq es un grupo alquilo y Ar³ es un grupo
 10 arilo o heteroarilo como se definió anteriormente con referencia a compuestos de fórmula (1) y L es un átomo o grupo saliente tal como un átomo halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo un grupo arilsulfonyloxi tal como un grupo p-toluenesulfonyloxi.

La reacción de alquilación, arilación o heteroarilación puede llevarse a cabo en presencia de una base, por ejemplo
 15 una base inorgánica tal como un carbonato, por ejemplo carbonato de cesio o potasio, un alcóxido, por ejemplo t-butoxido de potasio o un hidruro, por ejemplo hidruro de sodio, en un solvente dipolar aprótico tal como una amida, por ejemplo una amida sustituida tal como dimetilformamida o un éter, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahi-
 drofurano, aproximadamente a 0°C hasta aproximadamente 40°C.

En una variación de este procedimiento, el grupo saliente L puede ser, como alternativa, parte del compuesto de
 20 fórmula (1) y la reacción llevarse a cabo con un reactivo nucleofílico adecuado a una temperatura elevada. Los reactivos nucleofílicos particulares incluyen aminas cíclicas, tales como piperazina o imidazol. Cuando resulte apropiado, la reacción puede realizarse en un solvente tal como un solvente aprótico, por ejemplo una amida sustituida tal como dimetilformamida.

En otro ejemplo general de un procedimiento de interconversión, puede acilarse o tioacilarse un compuesto de
 25 fórmula (1). La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo con un haluro o anhídrido de acilo en presencia de una base, tal como una amina terciaria por ej, trietilamina en un solvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano o cloroformo por ejemplo a temperatura ambiente, o por reacción con un tioéster en un solvente inerte
 30 tal como tetrahidrofurano a una temperatura baja, tal como aproximadamente 0°C. Como alternativa, la reacción puede realizarse con un ácido, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo una diimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, ventajosamente en presencia de un catalizador tal como un compuesto N-hidroxi, por ejemplo un N-hidroxitriazol tal como 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una base, por ejemplo una amina cíclica tal como N-metilmorfolina. La reacción es particularmente adecuada para uso con compuestos de
 35 fórmula (1) conteniendo grupos amino primarios o secundarios.

En otro ejemplo general de un procedimiento de interconversión, puede formularse un compuesto de fórmula (1),
 40 por ejemplo por reacción del compuesto con un anhídrido mixto HCOOCOCH₃ o con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (1) en otra reacción general de interconversión por sulfonylación, por
 ejemplo por reacción del compuesto con un reactivo AlqS(O)₂L, o Ar²S(O)₂L en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidruro de sodio en un solvente tal como una amida, por ejemplo una amida sustituida
 45 tal como dimetilformamida por ejemplo a temperatura ambiente. La reacción puede llevarse a cabo en particular con compuestos de fórmula (1) que tienen un grupo amino primario o secundario.

En otros ejemplos de reacciones de interconversión de acuerdo con la invención, pueden prepararse compuestos
 50 de fórmula (1) a partir de otros compuestos de fórmula (1) por modificación de grupos funcionales existentes en los últimos.

Por ello, en un ejemplo, los grupos éster -CO₂Alk¹ en compuestos de fórmula (1) pueden convertirse en el corres-
 pondiente ácido [-CO₂H] por hidrólisis con catalizador ácido o básico o por hidrogenación catalítica dependiendo de la naturaleza del grupo Alq¹. Puede realizarse hidrólisis con catalizador ácido o básico por ejemplo por tratamiento
 55 con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido TFA en un solvente acuoso o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico en un solvente tal como dioxano o un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio en un alcohol o éter acuoso por ejemplo MeOH o tetrahidrofurano acuoso. La hidrogenación catalítica puede realizarse usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio en un soporte tal como carbono en un solvente tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo MeOH.

En un segundo ejemplo, los grupos -OAlq² [en el que Alk² representa un grupo alquilo tal como un grupo metilo]
 60 en compuestos de fórmula (1) pueden romperse para dar el alcohol correspondiente -OH por reacción con tribromuro de boro en un solvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano a una temperatura baja, por ejemplo aproximadamente -78°C.

En otro ejemplo, los grupos alcohol -OH en compuestos de fórmula (1) pueden convertirse en un correspondiente
 65 grupo -OAlq o -OAr por acoplamiento con un reactivo AlqOH o AROH en un solvente tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina y un activador tal como dietil-, diisopropil-, o dimetilazodicarbo-
 xilato.

ES 2 277 841 T3

Los grupos aminosulfonilamino [-NHSO₂NH₂] en compuestos de fórmula (1) pueden obtenerse, en otro ejemplo, por reacción de una amina correspondiente [-NH₂] con sulfamida en presencia de una base orgánica tal como piridina a una temperatura elevada, por ejemplo a temperatura de reflujo.

5 En otro ejemplo de un procedimiento de interconversión pueden alquilarse grupos amina secundarios en compuestos de fórmula (1) usando un alcohol, por ejemplo etanol e hidrogenación catalítica, usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico como paladio en un soporte tal como carbono.

10 En otro ejemplo, pueden obtenerse grupos amina [-NH₂] en compuestos de fórmula (1) por hidrólisis a partir de una imida correspondiente por reacción con hidrazina en un solvente tal como un alcohol, por ejemplo etanol a temperatura ambiente. En una alternativa, pueden generarse también grupos amina por reducción del nitrilo correspondiente, por ejemplo usando un agente reductor tal como un borohidruro, por ejemplo borohidruro de sodio o tricloruro de cerio. Como alternativa, pueden obtenerse grupos amina por oxidación Ce^{IV} de las correspondientes p-anisil- o p-anisilmetilaminas usando por ejemplo nitrato cérico amónico en un solvente tal como acetonitrilo.

15 En otro ejemplo, pueden prepararse grupos amino en compuestos de fórmula (1) por ciclización de un compuesto correspondiente conteniendo un grupo amina [-NH₂] con un reactivo L¹AlqL² en el que L¹ y L² que pueden ser iguales o diferentes es cada uno un átomo o grupo saliente como se describió anteriormente L y puede ser por ejemplo cada uno un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo. La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de potasio, a una temperatura elevada.

20 En otro ejemplo, puede reducirse un grupo nitro [-NO₂] a una amina [-NH₂], por ejemplo por hidrogenación catalítica como ya se describió, o por reducción química usando por ejemplo un metal, por ejemplo estaño o hierro, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico.

25 Pueden prepararse N-óxidos de compuestos de fórmula (1) por ejemplo por oxidación de la base nitrogenada correspondiente usando un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido tal como ácido acético, a temperatura elevada, por ejemplo aproximadamente 70°C a 80°C, o como alternativa, mediante reacción con un perecido tal como ácido peracético en un solvente, por ejemplo diclorometano, a temperatura ambiente.

30 Cuando se desea obtener sales de compuestos de fórmula (1), éstas pueden prepararse por medios convencionales, por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula (1) con un ácido o base adecuados en un solvente o mezcla de solventes adecuados, por ejemplo un solvente orgánico tal como un éter, por ejemplo dietiléter, o un alcohol, por ejemplo etanol.

35 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. En los Ejemplos, todas las ¹Hnmr se realizaron a 300 MHz a menos que se especifique de otra manera. Todas las temperaturas son en °C.

Se usan las siguientes abreviaturas:

40 THF - tetrahidrofurano; DMF - dimetilformamide;

DMSO - dimetilsulfóxido; TFA - ácido trifluoroacético;

45 DIBAL-H - hidruro de diisobutilaluminio; MeOH - metanol.

Intermedio 1

50 *Nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio*

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]anilina (4,91 g, 24,07 mmol), cianamida (1,56 g, 40,97 mmol) y HNO₃ concentrado (1,58 ml, 26,47 mmol) de una manera similar a la guanidina del Ejemplo 1 para dar el material deseado (4,7 g) como un sólido color marfil, p.f. >250°. δH (d⁶ DMSO) 9,33 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,17-7,14 (6H, m), 7,00-6,97 (2H, m), 4,79 (2H, t, J 4,95 Hz) y 4,41 (2H, t, J 4,95 Hz).

60 Se preparó 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]anilina a partir de 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]nitrobenceno (5,98 g, 25,5 mmol) y paladio al 10% en carbón vegetal (1,5 g) de una manera similar al intermedio anilina del Ejemplo 12 para dar el material deseado (4,91 g) como un sólido amarillo, p.f. 141°. δH (CDCl₃) 7,69 (1 H, d, J 0,5 Hz), 7,62 (1H, d J 0,5 Hz), 6,65 (2H, d, J 5,8 Hz), 6,58 (2H, d, J 5,8Hz), 4,71 (2H, t, J 5,0 Hz), 4,24 (2H, t, J 5,0 Hz) y 3,43 (2H, s).

65 Se preparó 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]nitrobenceno a partir de 4-[(2-p-toluensulfoniloxi)etoxi]nitrobenceno (10 g, 29,7 mmol) y 1,2,3-triazol, sal sódica (2,46 mmol) de una manera similar a la reacción análoga del Ejemplo 24 para dar el material deseado (2,25 g) como un sólido amarillo, p.f. 123°. δH (d⁶ DMSO) 8,21 (1H, s), 8,20 (2H, d, J 2,3 Hz), 7,74 (1H, d, J 0,5 Hz), 7,14 (2H, d, J 2,4 Hz), 4,84 (2H, t, J 4,9 Hz) y 4,57 (2H, t, J 4,9 Hz). La reacción también dio 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]nitrobenceno (4,36 g) como un sólido amarillo, p.f. 111°. δH (d⁶ DMSO) 8,17 (2H, d, J 9,3 Hz), 7,80 (2H, s), 7,11 (2H, d, J 9,3 Hz), 4,86 (2H, t, J 4,8 Hz) y 4,64 (2H, t, J 4,8 Hz).

ES 2 277 841 T3

Intermedio 2

Nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]fenilguanidinio

5 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]anilina (8,85 g, 43,4 mmol), cianamida (2,82 g, 73,78 mmol) y HNO₃ concentrado (1,58 ml, 26,47 mmol) de una manera similar a la guanidina del Ejemplo 1 para dar el material deseado (7,95 g) como un sólido color marfil, p.f. >250°. δ H (d₆ DMSO) 9,32 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,16-7,13 (6H, m), 7,00-6,97 (2H, m), 4,79 (2H, t, J 4,95 mmol) y 4,41 (2H, t, J 4,95 mmol).

10 Se preparó 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]anilina a partir de 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]nitrobenzo (10,5 g, 44,8 mmol) y paladio al 10% en carbón vegetal (1,5 g) de una manera similar al intermedio anilina del Ejemplo 12 para dar el material deseado (4,91 g) como un sólido amarillo, p.f. 159°. δ H (CDCl₃) 7,62 (2H, s), 6,73-6,58 (4H, m), 4,77 (2H, t, J 5,8 Hz), 4,40 (2H, t, J 5,8 Hz) 3,43 (2H, s).

15 Intermedio 3

Nitrato de 4-[1,2,4-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio

20 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]anilina (5,30 g, 25,9 mmol), cianamida (1,86 g, 44,11 mmol) y HNO₃ concentrado (1,88 ml, 28,54 mmol) de una manera similar a la guanidina del Ejemplo 1 para dar el material deseado (6,62 g) como un sólido color marfil, p.f. 280-282°. δ H (d₆ DMSO) 9,33 (1H, sa), 8,56 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,17 (4H, sa), 7,16-7,12 (2H, s), 6,98-6,94 (2H, m), 4,58 (2H, t, J 5,0 Hz) y 4,34 (2H, t, J 2,0 Hz).

25 Se preparó 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]anilina a partir de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]nitrobenzo (6,28 g, 26,8 mmol) y paladio al 10% en carbón vegetal (0,5 g) de una manera similar al intermedio anilina del Ejemplo 12 para dar el material deseado (5,31 g) como un sólido amarillo, p.f. 85-86°. δ H (CDCl₃) 8,21 (1H, s), 7,94 (1H, s), 6,69-6,58 (4H, m), 4,51 (2H, t, J 5,0 Hz), 4,24 (2H, t, J 5,2 Hz) y 3,45 (2H, sa).

30 Se preparó 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]nitrobenzo a partir de 4-[(2-p-toluensulfonilo)etoxi]nitrobenzo (10 g, 30,7 mmol) y 1,2,4-triazol, sal sódica (3,36 g, 36,8 mmol) de una manera similar a la reacción análoga del Ejemplo 24 para dar el material deseado (6,45 g) como un sólido amarillo, p.f. 118-120°. δ H (CDCl₃) 8,21-8,17 (3H, m), 7,97 (1H, s), 6,93-6,90 (2H, m), 4,62 (2H, t, J 5,2 Hz) y 4,45 (2H, t, J 5,3 Hz).

Intermedio 4

35 *2-Ciano-3-dimetilamino-1-piridin-3-ilpropen-1-ona*

Se disolvió sal sódica de 2-hidroxi-2-piridin-3-ilacrilonitrilo (1,0 g, 5,95 mmol) en metanol (20 ml) y dimetilformamida dietilacetil (1,2 ml, 7,0 mmol) y a continuación se agregó ácido clorhídrico 1M en éter dietílico (5,95 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (sílice con metanol al 3% en diclorometano) para dar el producto deseado (560 mg) como un sólido amarillo. δ H (CDCl₃) 8,98 (1H, dd, J 2,3, 0,8 Hz), 8,69 (1H, dd, 4,8, 1,6 Hz), 8,08 (1H, dt, J 7,9, 2,2 Hz), 7,98 (1H, s), 7,37-7,33 (1H, m), 3,50 (3H, s) y (3H, s).

45 Se preparó 2-hidroxi-2-piridin-3-ilacrilonitrilo agregando una solución de nicotinato de etilo (22,67 g, 0,15 mol) y acetonitrilo (15,6 mol, 0,3 mol) en tolueno (100 ml) y DMF (25 ml) a una suspensión de etóxido de sodio (9,70 g, 0,143 mol) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas con agitación vigorosa. Tras enfriar la reacción, se diluyó con éter (400 ml) y se recogió el precipitado resultante y se lavó con éter para dar el material deseado (20,1 g) que se usó sin purificación.

50 Ejemplo 1

5-Ciano-4-fenil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina

55 Una mezcla de nitrato de 3,4,5-trimetoxifenilguanidinio (1,44 g, 5,0 mmol), 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (1,0 g, 5,0 mmol) e hidróxido de sodio (0,22 g, 5,5 mmol) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Al enfriarse el se recogió precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico, posteriormente se secó para dar el compuesto del título (895 mg) como un sólido de color verde, p.f. 246°C δ H (d₆ DMSO) 10,37 (1H, sa s), 8,93 (1H, s), 7,99 (2H, m), 7,60 (3H, m), 7,25 (2H, m), 3, 75 (6H, s) y 3,63 (3H, s).

60 La propanona usada como material de partida se preparó mediante reflujo del benzoilacetoneitrilo (4,50 g, 31,0 mmol) en dimetilformamida dietilacetil (20 ml) durante 12 horas. Al enfriarse se recogió el sólido resultante y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado (4,50 g) como un sólido de color beige, p.f. 98°C.

65 Se preparó nitrato de 3,4,5-trimetoxifenilguanidinio calentando una solución de 3,4,5-trimetoxianilina (5,49 g, 30,0 mmol), cianamida [Aldrich, solución acuosa al 50% p/v] (3,50 ml, 34,5 mmol) y HNO₃ concentrado (2,1 ml, 30,0 mmol) en etanol (30 ml). El sólido formado al enfriarse hasta temperatura ambiente se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y se secó para dar el material deseado (4,60 g) como un sólido gris, p.f. 187°C.

Ejemplo 2

5-Ciano-N-[4-(2-hidroxietil)fenil]-4-metoxycarbonilfenilpirimidin-2-amina

De una manera similar al compuesto del Ejemplo 1, a partir del nitrato de 4-(2-hidroxietil)fenilguanidinio (1,88 g, 7,75 mmol), 1-(4-metoxycarbonilfenil)-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (2,07 g, 7,75 mmol) e hidróxido de sodio (310 mg, 7,75 mmol) para dar el compuesto del título (2,40 g) como un sólido amarillo, p.f. 194-196°C δ H (d⁶ DMSO) 10,52 (1H, sa), 8,96 (1H, s), 8,15 (2H, d, J 8,2 Hz), 8,04 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,63 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,18 (2H, d, J 7,9 Hz), 4,61 (1H, t, J 5,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,57 (2H, m), y 2,68 (2H, d, J 7,0 Hz).

La propenona usada como material de partida en el procedimiento anterior se preparó de manera similar al compuesto análogo del Ejemplo 1, para dar un sólido amarillo, p.f. 118°C.

Se preparó nitrato de 4-(2-hidroxietil)fenilguanidinio de manera similar al guanidinio del Ejemplo 1 como un sólido color marfil.

Ejemplo 3

5-Ciano-4-(4-metoxycarbonilfenil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina

De una manera similar al compuesto del Ejemplo 1, a partir de nitrato de 3,4,5-trimetoxifenilguanidinio (1,12 g, 3,88 mmol), 2-ciano-1-(4-metoxycarbonilfenil)-3-dimetilaminopropen-1-ona (1,0 g, 3,9 mmol) e hidróxido de sodio (258 mg, 3,88 mmol) para dar el compuesto del título (760 mg) como un sólido amarillo, p.f. 206-208°C δ H (d⁶ DMSO) 10,46 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,15 (4H, m), 7,23 (2H, sa), 3,89 (3H, s), 3,74(6H, s) y 3,62 (3H, s).

Ejemplo 4

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletil)fenil]-4-(4-metoxycarbonilfenil)pirimidin-2-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 2 (750 mg, 2,0 mmol) en piridina (10 ml) se le agregó cloruro de 4-toluensulfonilo (458 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 veces 50 ml) seguido por Na₂CO₃ saturado (1 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y a continuación se concentró bajo presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 5%-diclorometano) para dar el tosilato deseado (600 mg) como un sólido amarillo. Se disolvió este material en DMF seco (15 ml) conteniendo imidazol (272 mg, 4,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 6 horas. A la reacción se le agregó salmuera saturada (150 ml) y NaOH 2M (10 ml) y se extrajo con diclorometano (1 x 100 ml). Se secó (MgSO₄) la fase orgánica y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/propan-2-ol (10:1) para dar el compuesto del título (185 mg) como un sólido de color amarillo pálido, p.f. 216-218°C δ H (d⁶ DMSO) 10,55 (1H, sa), 8,97 (1H, s), 8,15 (2H, d, J 8,0 Hz), 8,04 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,64 (2H, d, J 6,9 Hz), 7,48 (1H, s), 7,13 (3H, sa), 6,83 (1H, s), 4,18 (2H, m), 3,90 (3H, s), y 3,30 (2H, m).

Ejemplo 5

5-Ciano-4-(4-hidroximetilfenil)-N-3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 3 (210 mg, 0,5 mmol) en THF seco (20 ml) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se le agregó DIBAL-H (1M en THF) (2,5 ml, 2,5 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente unas 4,5 horas. La reacción se extinguió con tartrato de sodio y potasio 1M (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se concentró bajo presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 3%-diclorometano) para dar el compuesto del título (150 mg) como un sólido amarillo, p.f. 188-191°C δ H (d⁶ DMSO) 10,46 (1H, sa), 8,92 (1H, s), 7,99 (2H, ma), 7,54(2H, d, J 8,0 Hz), 7,23 (2H, sa), 5,37 (2H, t, J 4,1 Hz), 4,58 (2H, d, J 4,1 Hz), 3,73 (6H, s) y 3,53 (3H, s).

Ejemplo 6

5-Ciano-4[(4-N,N-dietilaminometil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina

Se disolvió el compuesto del Ejemplo 5 en cloroformo (10 ml), se agregó cloruro de tionilo (37 μ l) y se calentó la solución resultante a reflujo durante 0,1 hora. Se concentró la reacción bajo presión reducida y se suspendió el residuo en acetonitrilo (6 ml) al que se agregó N,N-dietilamina (150 μ l). Tras calentar a reflujo durante 5 horas se concentró la mezcla bajo presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía en columna (gel de sílice; metanol al 5%-diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, p.f. 137°C δ H (d⁶ DMSO) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,55-7,51 (3H, m), 7,00 (2H, sa), 3,88 (6H,s), 3,85 (3H, s), 2,56 (4H, q, J 7,1 Hz) y 1,07 (6H, t, J 7,1 Hz).

Ejemplo 7

5-Ciano-4-[2-(3-(R)-dimetilaminopirrolidin-1-il)piridin-5-il]-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina

5 4-(2-Cloropiridin-5-il)-5-ciano-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina (522 mg, 1,5 mmol) y 3-(R)-dimetilaminopirrolidina se calentaron juntos a 140°C en un matraz sellado durante 2 horas. Al enfriarse la mezcla de reacción se trituró con agua para dar un sólido marrón que se recogió y sometió a cromatografía en columna (gel sílice; trietilamina al 1%- metanol al 10%- diclorometano al 89%) para dar el compuesto del título (417 mg) como un sólido amarillo, p.f. 249-250°C. δ H (d⁶ DMSO) 13,00 (1H, sa), 10,32 (1H, s), 8,81 (2H, d, J 9,2 Hz), 8,15-8,12 (2H, m), 8,04 (1H, s), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, d, J 9,8 Hz), 6,63 (1H, d, J 9,0 Hz), 3,77-3,67 (2H, m), 3,41-3,24 (2H, m), 2,82 (1H, ma), 2,22 (6H, s), 2,21 (1H, m) y 1,84 (1H, m).

La cloropiridina usada como material de partida se preparó a partir de nitrato de indazol-5-ilguanidinio (1,51 g, 6,36 mmol), 1-(2-cloropiridin-5-il)-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (1,50 g, 6,36 mmol) e hidróxido de sodio (254 mg, 6,36 mmol) para dar el producto deseado (1,49 g) como un sólido blanco, p.f. > 285°C (descomp).

La propanona se preparó a partir de 3-(2-cloropiridin-5-il)-3-oxopropionitrilo (4,2 g, 23,3 mmol) dimetilformamida diacetal (13 ml) para dar el material deseado como un sólido color marfil (5,05 g), p.f. 130-132°C.

20 Se preparó 3-(2-cloropiridin-5-il)-3-oxopropionitrilo tratando una solución de ácido cianoacético (9,10 g, 53,5 mmol) y 2,2'-bipiridilo (5 mg) en THF seco (500 ml), se enfrió hasta -70°C bajo atmósfera de nitrógeno, gota a gota con n-butilitio (85,6 ml, 214 mmol de una solución 2,5M en hexano). La reacción se dejó llegar a 0°C en el período de 1 h y posteriormente se volvió a enfriar a -70°C, punto en el que se agregó a la suspensión roja resultante una solución de cloruro de 6-cloronicotilo (9,42 g, 53,5 mmol) en THF (75 ml). La reacción se agitó a -70°C durante una hora más hasta completar el agregado, y posteriormente se dejó llegar a 0°C y se agregó ácido clorhídrico 2M (250 ml). La reacción se extrajo con cloroformo (2 veces 400 ml) y posteriormente se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1 vez 250 ml) y salmuera saturada (1 vez 250 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con éter dietílico/n-hexano (1:5) para dar el material deseado (4,20 g) como un polvo amarillo pálido, p.f. 122-123°C.

30 Se preparó nitrato de indazol-5-ilguanidinio a partir de 5-aminoindazol (4,0 g, mmol), cianamida (1,89 g, 45,1 mmol) y HNO₃ concentrado (2,8 ml) para dar el material deseado como un sólido, p.f. 252-254°C.

Ejemplo 8

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina

Una mezcla de nitrato de indazol-5-ilguanidinio (524 mg, 2,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (714 mg, 2,0 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (96 mg, 2,4 mmol) en propan-2-ol (30 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Se concentró la reacción en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo al 60% en hexano, cargando el material bruto en diclorometano) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (850 mg). δ H (CDCl₃) 8,69 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,93 (1H, sa), 7,57 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,50 (2H, m), 5,10 (1H, sa), 1,66 (6H, s), 1,40 (9H, sa). MS (ESI) 492 (MNa⁺, 61%), 470 (MH⁺, 100%), 414 (19%). Este producto se disolvió en una mezcla de ácido TFA (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente previo a concentrar la reacción en vacío. Se disolvió el residuo en MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó la fase orgánica con Na₂CO₃ (ac) saturado (50 ml), y se secó (MgSO₄) y se concentró en vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (541 mg), p.f. 267-271°C. δ H (d⁶ DMSO) 13,03 (1H, sa), 10,46 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,94 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,61 (1H, m), 7,52 (1H, d, J 8,9 Hz), 3,44 (2H, sa), 1,48 (6H, s). MS (ESI) 392 (MNa⁺, 11%), 370 (MH⁺, 23%), 353 (100%).

Se preparó la 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona usada en el procedimiento anterior de la siguiente manera:

55 Una mezcla de 4-acetilbenzonitrilo (51,84 g, 0,357 mol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (142 ml, 1,07 mol) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se recogió la masa cristalina resultante mediante filtración y se lavó con éter dietílico (4 veces 100 ml) para dar 1-(4-cianofenil)-3-dimetilaminopropen-1-ona como un sólido anaranjado (44,56 g). Pudo obtenerse una recolección adicional de este producto (11,40 g) concentrando parcialmente el filtrado. δ H (d⁶ DMSO) 8,01 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,87 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,75 (1H, d, J 12,2 Hz), 5,83 (1H, d, J 12,2 Hz), 3,15 (3H, sa), 2,92 (3H, sa). MS (ESI) 201 (MH⁺, 100%).

Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (21,40 g, 308 mmol) a una suspensión de 1-(4-cianofenil)-3-dimetilaminopropen-1-ona (55,96 g, 280 mmol) en MeOH (450 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con agua (400 ml) y se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua (5 veces 150 ml) y se secó en vacío para dar 4-(5-isoxazolil)-benzonitrilo como un sólido amarillo pálido (42,53 g), p.f. 148-149°C δ H (CDCl₃) 8,35 (1H, d, J 1,8 Hz), 7,91 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,77, (2H, d, J 8,3 Hz), 6,66 (1H, d, J 1,8 Hz).

El tricloruro de cerio heptahidratado (112,6 g, 302 mmol) se secó en vacío (0,6 mbar) a 140-150°C (baño de aceite) durante 4 horas en un matraz equipado con una larga varilla de agitación magnética. Se llenó el matraz con nitrógeno, se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se introdujo THF (500 ml) con agitación. Tras completar el agregado se quitó el baño de hielo y se agitó la suspensión de consistencia lechosa a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfrió la reacción hasta -78°C y se agregó metil litio gota a gota y con agitación (188 ml de una solución 1,6M en éter dietílico, 300 mmol). Tras 45 minutos se agregó una solución de 4-(5-isoxazolil)-benzonitrilo (17,0 g, 100 mmol) en THF anhidro (100 ml) y la mezcla de reacción se dejó entibiar en el baño desde -78°C hasta -10°C durante 3 horas. Se extinguió la reacción con hidróxido de amonio al 33% (250 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite® para eliminar los sólidos resultantes. Se lavó la almohadilla de Celite® cuidadosamente con acetato de etilo (4 veces 100 ml) y los filtrados combinados se concentraron hasta aproximadamente 200 ml. Se diluyeron estos filtrados con salmuera (200 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (2 veces 150 ml), los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y concentraron en vacío para dar 1-[4-(5-isoxazolil)fenil]-1-metiletilamina como un sólido amarillo (19,53 g). δ H (CDCl₃) 8,27 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,76 (2H, dt, J 8,7, 2,0 Hz), 7,62 (2H, d, dt, J 8,7, 2,0 Hz), 6,49 (1H, d, J 1,9 Hz), 1,94 (2H, sa), 1,53 (6H, s). Este compuesto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación. Una mezcla de 1-[4-(5-isoxazolil)fenil]-1-metiletilamina (23,87 g, 118,2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (28,37 g, 130 mmol) en tolueno (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora previo a la eliminación del solvente en vacío. El sólido resultante se recrystalizó a partir de etanol para dar N-{1-[4-(5-isoxazolil)fenil]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo como cristales de color amarillo brillante (24,90 g), p.f. 145-146°C. δ H (CDCl₃) 8,27 (1H, d, J 1,8 Hz), 7,75 (2H, d t, J 8,7, 2,1 Hz), 7,50 (2H, d t, J 8,7, 2,1 Hz), 6,49 (1H, d, J 1,8 Hz), 4,97 (1H, sa), 1,64 (6H, s), 1,37 (9H, sa). MS (ESI) 325 (MNa⁺, 42%), 303 (MH⁺, 56%), 186 (100%).

Se agregó una solución fresca de etóxido de sodio (3,77 g, 164 mmol de sodio en 150 ml de etanol) a una suspensión de N-{1-[4-(5-isoxazolil)fenil]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo (24,76 g, 82 mmol) en etanol (150 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el etanol en vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico 1M (250 ml). La capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 veces 80 ml) y los extractos combinados del acetato de etilo se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron en vacío para dar N-{1-[4-(2-cianoacetil)fenil]-1-metiletil}carbamato de terc-butilo como un sólido color marfil, p.f. 122-123°C. Este producto bruto se disolvió en THF (150 ml), se agregó N,N-dimetilformamida dietilacetil (14,48 g, 98,4 mmol) y se calentó la mezcla a 50°C durante 1 hora. Se eliminó el solvente en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2-4% en CH₂Cl₂) para dar 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona como un sólido de color amarillo pálido (24,46 g), p.f. 160-162°C. δ H (CDCl₃) 7,94 (1H, s), 7,77 (2H, dt, J 8,6, 1,9 Hz), 7,45 (2H, dt, J 8,6, 1,9 Hz), 5,08 (1H, sa), 3,48 (3H, s), 3,28 (3H, s), 1,63 (6H, s), 1,32 (9H, sa). MS (ESI) 380 (MNa⁺, 63%), 358 (MH⁺, 32%), 302 (96%), 241 (100%).

Ejemplo 9

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina

Se preparó el compuesto del título a partir de nitrato de 3,4,5-trimetoxifenilguanidinio (576 mg, 2,0 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (660 mg, 1,8 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (89 mg, 2,2 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 8. Esto dio el intermedio 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (769 mg) tras cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo al 40% en hexano). Se trató a este compuesto con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió para el compuesto análogo del Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (597 mg), p.f. 167-168°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,34 (1H, sa), 8,90 (1H, s), 7,96 (2H, da, J 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,24 (2H, sa), 3,76 (6H, s), 3,63 (3H, s), 3,18 (2H, sa), 1,42 (6H, s). MS (ESI) 442 (MNa⁺, 16%), 420 (MH⁺, 57%), 403 (100%).

Excepto donde se indique de otra manera, los siguientes compuestos de los Ejemplos 10-23 y sus respectivos intermedios se prepararon de una manera similar al compuesto del Ejemplo 8 y sus intermedios.

Ejemplo 10

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[(4-imidazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina

A partir de nitrato de 4-(imidazol-1-il)fenilguanidinio (916 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (1,0 g, 2,8 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (224 mg, 3,6 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N[(4-imidazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (675 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (471 mg), p.f. 232-233°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,51 (1H, sa), 8,95 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,93-7,89 (4H, m), 7,76-7,61 (5H, m), 7,08 (1H, s), 2,20 (2H, sa) y 1,41 (6H, s).

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 11

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina

5 A partir de nitrato de 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilguanidinio (750 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (1,0 g, 2,8 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (150 mg, 3,75 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina como un sólido de color amarillo (380 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (224 mg), p.f. 208-209°C. δH (d⁶ DMSO) 10,67 (1H, sa), 9,21 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,97-7,94 (4H, m), 7,82 (2H, d, J 9,1 Hz), 7,76 (2H, d, J 8,9 Hz), 2,09 (2H, sa) y 1,41 (6H, s).

10 La guanidina usada como material de partida en el procedimiento anterior se preparó a partir de 4-(1,2,4-triazol-1-il)anilina (1,60 g, 10,0 mmol), cianimida (715 mg, 17 mmol) y HNO₃ concentrado (725 ml, 11 mmol), de una manera similar al material de partida correspondiente del Ejemplo 1, como un sólido de color beige (1,50 g), p.f. >310°C (descomp).

20 Se preparó 4-(1,2,4-triazol-1-il)anilina suspendiendo 4-(1,2,4-triazol-1-il)-nitobenceno (2,25 g, 11,83 mmol) con paladio al 10% sobre carbón vegetal en etanol (125 ml), conteniendo ácido clorhídrico 4M (75 ml). Se agitó la mezcla resultante bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la reacción a través de una almohadilla de Celite® lavando cuidadosamente con etanol. Se concentró el filtrado hasta un volumen de 50 ml y se agregó NaOH 2M pH >10, La solución se concentró nuevamente hasta 50 ml y se enfrió hasta 0°C. Se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó ligeramente con agua para dar el material deseado (1,65 g) como un sólido de color marfil, p.f. 150-152°C.

25 El nitobenceno usado en el procedimiento anterior se preparó calentando una mezcla de 4-fluornitobenceno (40 g, 28,3 mmol) y 1,2,4-triazol, sal sódica (28,4 g, 31,2 mmol) en DMF (250 ml) a 80°C durante 4 horas. Al enfriarse la reacción se vertió en salmuera saturada fría (600 ml) y NaOH 2M (400 ml). Se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con NaOH 2M (2 veces 150 ml), agua (3 veces 100 ml) posteriormente con etanol (2 veces 75 ml) y se secó en alto vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice con MeOH al 3% en diclorometano) para dar el material deseado como un sólido amarillo (9,05 g).

Ejemplo 12

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina

40 A partir de nitrato de 4-(1,2,3-triazol-1-il)fenilguanidinio (750 mg, 2,8 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (1,0 g, 2,8 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (150 mg, 3,75 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N[4-(1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (380 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (224 mg), p.f. 208-209°C δH (d⁶ DMSO) 10,67 (1H, sa), 9,21 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,97-7,94 (4H, m), 7,82 (2H, d, J 9,1 Hz), 7,76 (2H, d, J 8,9 Hz), 2,09 (2H, sa) y 1,41 (6H, s).

45 Se preparó nitrato de 4-(1,2,3-triazol-1-il)fenilguanidinio a partir de 4-(1,2,3-triazol-1-il)anilina (1,42 g, 8,87 mmol), cianamida (635 mg, 15,1 mmol) y HNO₃ concentrado (645 ml, 9,67 mmol) de una manera similar al correspondiente material de partida del Ejemplo 1, como un sólido blanco (1,0 g), p.f. >320°C.

50 La anilina utilizada en el procedimiento anterior se preparó mediante hidrogenación de 4-(1,2,3-triazol-1-il)nitobenceno (1,86 g, 9,78 mmol) en etanol (75 ml) sobre paladio al 10% en carbón vegetal (500 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de Celite® y se concentró el filtrado para dar el producto deseado como un sólido de color marfil (1,43 g), p.f. 139-140°C.

Ejemplo 13

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3,5-difluorofenil)pirimidin-2-amina

60 A partir de nitrato de 3,5-difluorofenilguanidinio (983 mg, 2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,3 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3,5-difluorofenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (510 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (332 mg), p.f. 209°C. δH (d⁶ DMSO) 9,06 (1H, s), 8,00 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,78 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,62-7,54 (2H, m), 6,93-6,86 (1H, m) y 1,60 (6H, s).

65

Ejemplo 14

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3-fluoro-4-metilfenil)pirimidin-2-amina

- 5 A partir de nitrato de 3-fluoro-4-metilfenilguanidinio (1,15 g, 5,0 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetil aminopropenona (1,78 g, 4,98 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,2 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-fluoro-4-metilfenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (1,47 g) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido
- 10 amarillo pálido (1,16), p.f. 209°C. δ H (d⁶ DMSO) 8,96 (1H, s), 7,91 (2H,d, J 8,5 Hz), 7,76 (2H,d, J 8,5 Hz), 7,70 (1H,m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,27-7,21 (1H, m) y 1,60 (6H, s).

Ejemplo 15

- 15 *4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2-amina*

- A partir de nitrato de 3,4,5-trifluorofenilguanidinio (1,06 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,2 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3,4,5-trifluoro-fenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (597 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido
- 20 amarillo pálido (401 mg) p.f. 220°C. δ H (d⁶ DMSO) 9,01(1H, s), 7,91 (2H, m), 7,78-7,71 (4H, m) y 1,40 (6H, s).

Ejemplo 16

- 25 *4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-4-fluoro-3-trifluorometilfenil]pirimidin-2-amina*

- A partir de nitrato de 4-fluoro-3-trifluorometilfenilguanidinio (1,19 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,2 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-fluoro-3-trifluorometil-fenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (648 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto (211 mg) se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (157 mg), p.f. 181°C. δ H (d⁶ DMSO) 8,91 (1H, s), 8,32 (1H, dd, J 6,5, 2,6 Hz), 8,06-8,00 (1H, s), 7,99 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,77 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,44 (1H, m) y 1,47 (6H, s).
- 30

- 35 Ejemplo 17

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina

- 40 A partir de nitrato de 2,4-difluorofenilguanidinio (0,98 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,3 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[2,4,-difluoro-fenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (648 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido
- 45 amarillo pálido (460 mg), p.f. 203°C. δ H (d⁶ DMSO) 8,65 (1H, s), 7,82 (2H, d, J 6,6 Hz), 7,70 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,61-7,55 (1H, m), 7,38-7,32 (1H, m), 7,14-7,09 (1H, m) y 1,39 (6H, s).

Ejemplo 18

- 50 *4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina*

- A partir de nitrato de 3,4-difluorofenilguanidinio (0,98 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,3 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3,4-difluorofenil]pirimidin-2-amina como un sólido
- 55 amarillo (631 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (412 mg), p.f. 192°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,66 (1H, sa), 8,97 (1H, s), 7,99-7,92 (1H, m), 7,90 (2H, d, J 8,5 hz), 7,76 (2H, d, J 8,5 hz), 7,53-7,38 (2H, m) y 1,41 (6H, s).

- 60 Ejemplo 19

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

- A partir de nitrato de 3-cloro-4-fluorofenilguanidinio (1,05 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetil aminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,3 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-cloro-4-fluorofenil]pirimidin-2-amina como un sólido
- 65 amarillo (895 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH₂Cl₂ como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como

ES 2 277 841 T3

un sólido amarillo pálido (501 mg), p.f. 237°C. δ H (d^6 DMSO) 10,60 (1H, sa), 8,97 (1H, s), 8,07 (1H, d, J 6,8, 2,5 Hz), 7,91 (2H, dapp, J 8,5 Hz), 7,75 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,73-7,69 (1H, m), 7,41 (1H, tapp, J 9,1 Hz) y 1,41 (6H, s).

Ejemplo 20

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

A partir de nitrato de 4-fluorofenilguanidinio (0,91 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetil-aminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,3 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-fluorofenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (1,28 g) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH_2Cl_2 como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (607 mg), p.f. 228-229°C. δ H (d^6 DMSO) 10,59 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,00 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,86-7,83 (4H, m), 7,32-7,27 (2H, m) y 1,51 (6H, s).

Ejemplo 21

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3-trifluorometilfenil)pirimidin-2-amina

A partir de nitrato de 3-trifluorometilfenilguanidinio (1,12 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetil-aminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,3 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-trifluorometil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (1,32 g) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH_2Cl_2 como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (607 mg), p.f. 192°C. δ H (d^6 DMSO) 10,70 (1H, sa), 8,93 (1H, s), 7,92 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,87 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,68 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,51 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J 7,7 Hz) y 1,34 (6H, s).

Ejemplo 22

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3-fluorofenil)pirimidin-2-amina

A partir de nitrato de 3-fluorofenilguanidinio (0,91 g, 4,2 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetil-aminopropenona (1,5 g, 4,2 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (176 mg, 4,3 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-fluorofenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (381 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH_2Cl_2 como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (161 mg), p.f. 209°C. δ H (d^6 DMSO) 10,66 (1H, s), 8,98 (1H, s), 7,92 (2H, dapp, J 8,5 Hz), 7,76 (2H, dapp, J 8,5 Hz), 7,74 (1H, m), 7,56-7,54 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 2,48 (2H, sa) y 1,41 (6H, s).

Ejemplo 23

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(fenil)pirimidin-2-amina

A partir de nitrato de fenilguanidinio (0,45 g, 2,8 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetil-aminopropenona (1,0 g, 2,8 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (112 mg, 2,8 mmol) para dar 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[fenil]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (820 mg) tras cromatografía en columna (sílice, MeOH al 2% en diclorometano). Este compuesto se trató con ácido TFA en CH_2Cl_2 como se describió para el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (589 mg) p.f. 303-304°C. δ H (d^6 DMSO) 8,72 (1H, s), 8,09 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,69-7,58 (5H, m), 7,43-7,38 (2H, m), 7,15 (1H, t, J 7,7 Hz), 2,32 (2H, sa) y 1,68 (6H, s).

Ejemplo 24

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-piperidin-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina

Se agitó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-piperidin-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina (380 mg) en CH_2Cl_2 al 50% v/v-TFA (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió nuevamente el residuo resultante CH_2Cl_2 , se lavó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$) y evaporó para dar el compuesto del título (240 mg) como un sólido amarillo, p.f. 150°C. δ H ($CDCl_3$) 8,70 (1H, s), 8,01 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,55 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,22 (2H, d, J 8,0 Hz), 2,84 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,52 (4H, m) y 1,51 (6H, s).

La pirimidina usada en el procedimiento anterior se preparó agitando 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]-pirimidin-2-amina (500 mg, 0,8 mmol) con piperidina (400 ml, 4 mmol) en DMF (5 ml) a 70°C durante 4 horas. Posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió nuevamente el residuo resultante en CH_2Cl_2 , se lavó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (sílice MeOH al 7% en diclorometano) para dar el material deseado (392 mg) como un sólido amarillo, p.f.

ES 2 277 841 T3

142°C. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,58-7,55 (4H, m), 7,22 (2H, d, J 8,5 Hz), 5,00 (1H, s), 2,88-2,82 (2H, m), 2,63-2,52 (6H, m), 1,66 (12H, sa) y 1,48-1,39 (9H, m).

El tosilato usado en el procedimiento anterior se preparó agitando 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-hidroxietil)fenil]pirimidin-2-amina (4,02 g, 8,5 mmol), cloruro de 4-toluenesulfonilo (2,43 g, 12,7 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (150 mg) en diclorometano (70 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó la reacción con diclorometano (70 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2M (150 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con ácido clorhídrico 2M, salmuera y agua, se secó (MgSO₄) y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (sílice acetato de etilo al 40%-hexano) para dar el material deseado (3,6 g) como un sólido amarillo 134°C. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, m), 7,72 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,57 (4H, t, J 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,15 (2H, d, J 8,5 Hz), 5,00 (1H, s), 4,22 (2H, t, J 7,1 Hz), 2,96 (2H, t, J 7,1 Hz), 2,42 (3H, s), 1,67 (6H, sa) y 1,56 (9H).

La pirimidina usada en el procedimiento anterior se preparó a partir de nitrato de 4-(2-hidroxietil)fenilguanidinio (3,73 g, 15,4 mmol), 1-[4-(1-terc-butoxi-carbonilamino-1-metiletil)fenil]-2-ciano-3-dimetilaminopropenona (5,0 g, 14,0 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (672 mg 16,8 mmol) para dar el producto deseado (7,7 g) como un sólido amarillo pálido, p.f. 114°C.

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 25-41 y sus respectivos intermedios se prepararon de una manera análoga a aquellos en el Ejemplo 24 excepto cuando se indica de otra manera:

Ejemplo 25

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina

A partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina (370 mg, 0,71 mmol) para dar el compuesto del título (290 mg) como un sólido amarillo pálido p.f. 184°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,51 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,02 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,41 (1H, s), 7,13 (3H, m), 6,81 (1H, s), 4,22 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,0 (2H, t, J 7,0 Hz) y 1,6 (6H, s).

Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-ilet)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonil-amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-p-toluenesulfoniloxietil)fenil]pirimidin-2-amina (500 mg, 0,8 mmol) e imidazol (272 mg, 4,0 mmol) como un sólido amarillo (380 mg), p.f. 124°C. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,04 (2H, m), 7,66-7,56 (4H, m), 7,32 (1H, s), 7,04 (3H, m), 6,85 (1H, t, J 1,3 Hz), 5,03 (1H, s), 4,18 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,05 (2H, t, J 7,0 Hz), 1,66 (6H, sa) y 1,39 (9H, sa).

Ejemplo 26

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolinoetil)fenil]pirimidin-2-amina

A partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolinoetil)fenil]pirimidin-2-amina (430 mg) para dar el compuesto del título (392 mg) como un sólido amarillo pálido, p.f. 156°. δ H (d⁶ DM-SO) 10,40 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,93 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,64 (2H, d, J 7,8 Hz), 7,19 (2H, d, J 8,5 Hz), 3,56 (4H, m), 3,36 (8H, ma), 2,70 (2H, t, J 7,5 Hz), 2,51-2,46 (2H, m) y 1,49 (6H, s).

Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolinoetil)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]pirimidin-2-amina (500 mg, 0,80 mmol) y morfolina (350 μ l, 4,0 mmol) como un sólido amarillo (440 mg), p.f. 200°. δ H (CDCl₃) 8,66 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,69 (1H, s), 7,58-7,55 (4H, m), 7,21 (2H, d, J 8,5 Hz), 5,04 (1H, s), 3,74 (4H, t, J 4,7 Hz), 2,83-2,78 (2H, m), 2,63-2,57 (2H, m), 2,53 (4H, t, J 4,7 Hz), 1,65 (6H, sa) y 1,38 (9H, sa).

Ejemplo 27

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-[2-etilimidazol-1-il)etil]fenil]pirimidin-2-amina

A partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etil]fenil]pirimidin-2-amina para dar el compuesto del título (310 mg) como un sólido amarillo, p.f. 138°. δ H (d⁶ DMSO) 10,51 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,00 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,71 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,62 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,11 (2H, d, J 8,0 Hz), 7,03 (1H, s), 6,71 (1H, s), 4,12 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,33 (sa), 2,91 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,40 (2H, t, J 7,0 Hz), 1,62 (6H, s) y 1,11 (3H, t, J 7,0 Hz).

Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-[2-(2-etil-imidazol-1-il)etil]fenil]pirimidin-2-amina a partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonil-amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-p[toluensulfonilo-xietil)fenil]pirimidin-2-amina (500 mg, 0,80 mmol) y 2-etilimidazol (383 mg) para dar el compuesto del título (400 mg) como un sólido amarillo, p.f. 210°. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,60-7,56 (5H, ma), 7,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J 1,3 Hz), 6,76 (1H, d, J 1,3 Hz), 5,00 (1H, s), 4,07 (2H, t, J 7,1 Hz), 3,00 (2H, t, J 7,1 Hz), 2,49 (2H, q, J 7,5 Hz), 1,67 (6H, sa), 1,39-1,23 (9H, ma) y 0,88 (3H, t, J 7,0 Hz).

Ejemplo 28

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenilpirimidin-2-amina

5 A partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenilpirimidin-2-amina (857 mg, 1,59 mmol) para dar el compuesto del título (566 mg) como un sólido amarillo, p.f. 208-209°. δ H (d⁶ DMSO) 10,32 (1H, sa), 8,86 (1H, s), 7,89 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,67-7,63 (3H, m), 7,23 (1H, s), 6,94-6,88 (3H, m), 4,33 (2H, t, J 5,0 Hz), 4,22 (2H, t, J 5,1 Hz), 2,01 (2H, sa) y 1,40 (6H, s).

10 Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonil amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[(2-p-toluensulfonilo)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina (2,0 g, 3,1 mmol) e imidazol (1,02 g, 15 mmol) como un sólido amarillo (870 mg). δ H (d⁶ DMSO) 10,34 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,90 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,68-7,64 (3H, m), 7,53 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,31 (1H, sa), 7,24 (1H, t, J 1,1 Hz), 6,93 (2H, d, J 9,0 Hz), 6,89 (1H, t, J 1,0 Hz), 4,35 (2H, t, J 5,2 Hz), 4,23 (2H, t, J 5,2 Hz), 1,54 (6H, s) y 1,34 (9H, sa).

15 Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[(2-p-toluensulfonilo)etoxil]fenil}pirimidin-2-amina a partir de 4-[4-(1-terc-butoxi-carbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-hidroxetoxi)fenil]pirimidin-2-amina (2,1 g, 4,29 mmol) y 4-toluensulfonilcloruro (1,24 g, 6,5 mmol) como un sólido amarillo (2,10 g), p.f. 145-146°.

20 Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-hidroxietox)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 1-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-3-dimetilaminopropenona (2,16 g, 8,0 mmol), nitrato de 4-(2-hidroxietoxi)fenilguanidinio (2,08 g, 8,0 mmol) e hidróxido de sodio (320 mg, 8,0 mmol) como un sólido verde pálido (2,28 g), p.f. 126-127°. δ H (CDCl₃) 8,64 (1H, s), 8,06-8,02 (2H, m), 7,58-7,51 (5H, m), 6,97-6,94 (2H, m), 5,03 (1H, sa), 4,14 (2H, t, J 5,2 Hz), 4,00-3,95 (2H, ma), 2,12 (1H, sa), 1,68 (6H, s) y 1,38 (9H, sa).

25 La guanidina usada en el procedimiento anterior se preparó calentando una solución de 4-(2-hidroxietoxi)anilina (38,0 g, 0,25 mmol), cianamida (17,67 g, 0,421 g) en 25 ml de agua, y HNO₃ concentrado (17,8 ml, 0,27 mmol) en etanol (350 ml) durante 24 horas. Se enfrió la reacción hasta 0° y se diluyó con éter (350 ml). Se recogió el sólido resultante por filtración y se secó para dar el material deseado como un sólido púrpura (42, 45 g). δ H (d⁶ DMSO) 9,34 (1H, s), 7,18 (4H, sa), 7,16-7,12 (2H, m), 7,01-6,96 (2H, m), 4,85 (1H, t, J 5,3 Hz), 3,98 (2H, t, J 5,2 Hz) y 3,70 (2H, t, J 5,0 Hz).

Ejemplo 29

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolinetil)fenil]pirimidin-2-amina

30 A partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolinoetil)fenil]pirimidin-2-amina (400 mg, 0,73 mmol) para dar el compuesto del título (250 mg) como un sólido amarillo pálido, p.f. 166-167°. δ H (CDCl₃) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,68 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,61 (1H, sa), 7,53-7,48 (2H, m), 7,30 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, J 7,5 Hz), 3,76-3,73 (4H, m), 2,87-2,81 (2H, m), 2,67-2,61 (2H, m), 2,55-2,52 (4H, m), 1,83 (2H, sa) y 1,54 (6H, s).

35 Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolinetil)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonil-amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-p-toluensulfonilo)etoxi]fenil]pirimidin-2-amina (500 mg, 0,84 mmol) y morfolina (293 μ l, 3,36 mmol) como un sólido amarillo (413 mg). δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,06 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,58-7,51 (5H, m), 7,30 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,04 (1H, sa), 3,76-3,73 (4H, m), 2,86-2,81 (2H, m), 2,66-2,61 (2H, m), 2,55-2,52 (4H, m), 1,65 (6H, s) y 1,39 (9H, sa).

40 Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-p-toluensulfonilo)etoxi]fenil]pirimidin-2-amina a partir de 4-[4-(1-terc-butoxi-carbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-hidroxietil)fenil]pirimidin-2-amina (880 mg) y 4-toluensulfonilcloruro (572 mg, 3,0 mmol) como un sólido amarillo (945 mg). δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,06 (2H, d, J 7,9 Hz), 8,06 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,60-7,53 (4H, m), 7,43 (1H, sa), 7,29-7,24 (3H, m), 6,90 (1H, d, J 7,0 Hz), 5,04 (1H, sa), 4,26 (2H, t, J 6,8 Hz), 2,98 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,39 (3H, s), 1,66 (6H, s) y 1,39 (9H, sa).

45 Se preparó 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-hidroxietil)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 4-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(hidroxietoxi)fenil]pirimidin-2-amina (2,0 g, 5,6 mmol), nitrato de 3-(2-hidroxietil)fenilguanidinio (1,6 g, 5,6 mmol) e hidróxido de sodio (336 mg, 8,4 mmol) como un sólido amarillo (980 mg), p.f. 164-164°. δ H (CDCl₃) 8,66 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,71 (1H, sa), 7,59-7,51 (4H, m), 7,32 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,01 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,06 (1H, sa), 3,89 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,89 (2H, t, J 6,5 Hz), 1,65 (6H, s) y 1,39 (9H, sa).

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 30

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-piperidin-1-iletíl)fenil]pirimidin-2-amina

5 A partir de 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]pirimidin-2-amina (800 mg, 1,70 mmol) y piperidina (0,84 ml, 8,5 mmol) para dar el compuesto del título (367 mg) como un sólido amarillo pálido, p.f. 124-125°. δ H (CDCl₃) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 6,8 Hz), 7,60-7,51 (6H, m), 7,22 (2H, d, J 8,4 Hz), 2,87-2,83 (2H, m), 2,61-2,50 (6H, m), 1,66 (4H, sa) y 1,48-1,43 (2H, m).

10 Se preparó 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-hidroxietil)fenil]pirimidin-2-amina (3,30 g, 10,43 mmol) y 4-toluensulfonilcloruro (2,19 g, 11,47 mmol) como un sólido amarillo pálido (3,91 g) p.f. 134-135°. δ H (d⁶ DMSO) 8,69 (1H, s), 8,05 (2H, dd, J 6,0, 2,0 Hz), 7,72 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,61-7,51 (6H, m), 7,29 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,14 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,21 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,95 (2H, t, J 7,0 Hz) y 2,41 (3H, s).

15 Se preparó 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-hidroxietil)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilamino-propen-1-ona (4,0 g, 20 mmol), nitrato de 4-(2-hidroxietil)fenilguanidinio (4,24 g, 20 mmol) e hidróxido de sodio (800 mg, 20,0 mmol) como un sólido amarillo (3,50 g), p.f. 142-143°. δ H (CDCl₃) 8,68 (1H, s), 8,03 (2H, dd, J 6,0, 2,0 Hz), 7,66 (1H, sas), 7,59-7,51 (5H, m), 7,23 (2H, m), 3,88 (2H, t, J 6,5 Hz), 2,87 (2H, t, J 6,5 Hz) y 1,62 (2H, sa).

Ejemplo 31

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-imidazol-1-iletíl)fenil]pirimidin-2-amina

25 A partir de 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]-pirimidin-2-amina (800 mg, 1,70 mmol) e imidazol (578 mg, 8,50 mmol) para dar el compuesto del título (378 mg) como un sólido amarillo, p.f. 210-211°. δ H (CDCl₃/d⁶ DMSO) 10,28 (1H, sa), 8,74 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,94 (1H, d, J 6,7 Hz), 7,65 (2H, d, J 8,74 Hz), 7,57-7,49 (2H, d, J 6,7 Hz), 7,03 (2H, d, J 8,4 Hz), 6,98 (1H, s), 6,85 (1H, t, J 0,9 Hz), 4,16 (2H, t, J 7,1 Hz) y 2,97 (2H, t, J 7,1 Hz).

Ejemplo 32

5-Ciano-4-fenil-N-[4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etil]fenil]-pirimidin-2-amina

35 A partir de 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]-pirimidin-2-amina (800 mg, 1,70 mmol) y 2-etilimidazol (817 mg, 8,5 mmol) para dar el compuesto del título (480 mg) como un sólido amarillo, p.f. 190-192°. δ H (CDCl₃) 8,72 (1H, s), 8,07 (2H, dd, J 5,4, 1,4 Hz), 7,75 (1H, sa), 7,62-7,54 (5H, m), 7,06 (2H, d, J 8,5 Hz), 6,98 (1H, d, J 1,3 Hz), 6,79 (1H, d, J 1,3 Hz), 4,09 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J 7,0 Hz), 2,51 (2H, q, J 7,6 Hz) y 1,27 (3H, t, J 7,6 Hz).

Ejemplo 33

5-Ciano-4-fenil-N-[4-[2-(1,2,4-triazol-1-iletíl)fenil]pirimidin-2-amina

45 A partir de 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]-pirimidin-2-amina (500 mg, 1,12 mmol) y 1,2,4-triazol, sal sódica (122 mg, 1,35 mmol) para dar el compuesto del título (188 mg) como un sólido amarillo, p.f. 217-218°. δ H (d⁶ DMSO) 10,48 (1H, s), 8,94 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,96 (3H, m), 7,68-7,59 (5H, m), 7,11 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,42 (2H, t, J 7,1 Hz) y 3,08 (2H, t, J 7,1 Hz).

Ejemplo 34

5-Ciano-4-fenil-N-[4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenil]pirimidin-2-amina

55 A partir de 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)fenil]-pirimidin-2-amina (1,54 g, 3,17 mmol) e imidazol (1,08 g, 15,8 mmol) para dar el compuesto del título (790 mg) como un sólido amarillo, p.f. 185°. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,04 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,58-7,52 (5H, m), 7,45 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,05 (1H, t, J 1,2 Hz), 6,91 (1H, d, J 2,2 Hz), 6,88 (1H, d, J 2,2 Hz), 4,35 (2H, t, J 5,0 Hz) y 4,23 (2H, t, J 5,0 Hz).

60 Se preparó 5-cianofenil-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-pirimidin-2-amina (1,42 g, 4,28 mmol) 4-toluensulfonilcloruro (1,23 g, 6,4 mmol) como un sólido amarillo, p.f. 147°. δ H (CDCl₃) 8,67 (1H, s), 8,05-8,03 (2H, m), 7,83 (2H, dd, J 6,5, 1,8 Hz), 7,58-7,49 (6H, m), 7,35 (2H, dd, J 8,6, 0,9 Hz), 6,83 (2H, d, J 0,9 Hz), 4,38-4,36 (2H, m), 4,18-4,16 (2H, m) y 2,45 (3H, s).

65 Se preparó 5-ciano-4-fenil-N-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (1,41 g, 7,0 mmol), nitrato de 4-(2-hidroxietoxi)fenilguanidinio (2,0 g, 7,7 mmol) e hidróxido de sodio (340 mg, 8,4 mmol) para dar un sólido amarillo (1,54 g), p.f. 151°. δ H (CDCl) 8,67 (1H, s), 8,04 (2H, d, J 7,7 Hz), 7,58-7,52 (5H, m), 7,45 (1H, s), 6,95 (2H, dd, J 6,7, 2,3 Hz), 4,12-4,09 (2H, m), 4,00-3,97 (2H, m) y 2,05-2,01 (1H, m).

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 35

5-Ciano-N-[4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etoxi]fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina

5 A partir de 5-ciano-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina (1,5 g, 3,0 mmol) y 2-etilimidazol (1,46 g, 15,2 mmol) para dar el compuesto del título (0,94 g) como un sólido amarillo pálido, p.f. 205°. δ H (CDCl₃) 8,59 (1H, s), 8,41 (1H, d, J 4,0 Hz), 7,63 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,53 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,22 (1H, m), 6,97 (2H, d, J 6,5 Hz), 6,88 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,24 (4H, dd, J 6,8, 4,3 Hz), 2,78 (2H, q, J 7,8 Hz) y 1,39 (3H, t, J 7,5 Hz).

10 Se preparó 5-ciano-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina a partir de 5-ciano-N-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina (8,02 g, 23,7 mmol) y 4-toluensulfonilcloruro (9,0 g, 47,4 mmol) como un sólido amarillo (4,97 g), p.f. 160°. δ H (d⁶ DMSO) 10,32 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,26 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,99 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,80 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,64 (2H, m), 7,47 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,33 (1H, t, J 4,5 Hz), 6,85 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,33 (2H, t, J 4,0 Hz), 4,15 (2H, m) y 2,41 (3H, s).

15 Ejemplo 36

5-Ciano-N-[4-[2-(2-metilimidazol-1-iletoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina

20 A partir de 5-ciano-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina (2,0 g, 4,07 mmol) y 2-metilimidazol (1,67 g, 5 mmol) para dar el compuesto del título (0,87 g) como un sólido amarillo, p.f. 190°. δ H (d⁶ DMSO) 10,30 (1H, sa), 8,83 (1H, s), 8,25 (1H, d, J 3,8 Hz), 7,97 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,65 (1H, sa), 7,32 (1H, t, J 4,0 Hz), 7,10 (1H, s), 6,93 (2H, d, J 8,7 Hz), 6,72 (1H, s), 4,23 (4H, m) y 2,32 (3H, s).

25 Ejemplo 37

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina

30 A partir de 5-ciano-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina (2,45 g, 5,0 mmol) e imidazol (1,7 g, 25 mmol) para dar el compuesto del título (1,0 g) como un sólido amarillo, p.f. 199-200°. δ H (d⁶ DMSO) 9,90 (1H, ma), 8,76 (1H, d, J 1,0 Hz), 8,26 (1H, m), 7,92 (1H, dd, J 5,0, 1,1 Hz), 7,65 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J 5,0, 3,8 Hz), 7,20 (1H, t, J 1,2 Hz), 6,94 (3H, m), 4,36 (2H, m) y 4,30 (2H, m).

Ejemplo 38

35 *5-Ciano-N-[4-(2-(1,2,4-triazol-il)etoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina*

A partir de 5-ciano-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina (1,29 g, 3,6 mmol) y 1,2,4-triazol, sal sódica (990 mg, 10,9 mmol) para dar el compuesto del título (500 mg) como un sólido amarillo, p.f. 180-182°. δ H (d⁶ DMSO) 8,84 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 4,0 Hz), 7,98-7,99 (2H, m), 7,63 (2H, sa), 7,32 (1H, dd, J 4,0 Hz), 6,92 (2H, d, J 8,8 Hz), 4,57 (2H, t, J 5,1 Hz) y 4,34 (2H, t, J 5,1 Hz).

Ejemplo 39

45 *5-Ciano-N-[4-(2-(1,3,4-triazol-1-il)etoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina*

El compuesto del título se obtuvo partir de los mismos reactivos que en el Ejemplo 38 y se produjo como un subproducto (100 mg) como un sólido amarillo, p.f. 228°. δ H (d⁶ DMSO) 8,84 (1H, s), 8,56 (2H, s), 8,25 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,98 (1H, d, J 4,9 Hz), 7,65 (2H, sa), 7,33 (1H, t, J 4,5 Hz), 6,95 (2H, d, J 8,9 Hz), 4,44 (2H, t, J 5,0 Hz), y 4,26 (2H, t, J 5,0 Hz).

Ejemplo 40

5-Ciano-N-[4-[2-(1H-imidazol-2-ilamino)etoxi]fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina

55 A partir de 5-ciano-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietoxi)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina (500 mg, 0,78 mmol), y sulfato de 2-aminoimidazol (500 mg, 3,78 mmol) carbonato de potasio (522 mg, 3,78 mmol) para dar el compuesto del título (170 mg) como un sólido amarillo, p.f. 140°. δ H 8,84 (1H, s), 8,25 (1H, d, J 4,0 Hz), 7,98 (1H, d, J 5,0 Hz), 7,76-7,60 (2H, m), 7,35-7,32 (1H, m), 6,93 (2H, d, J 8,7 Hz), 6,64 (1H, s), 6,36 (1H, s), 5,34 (1H, m) y 4,08 (4H, m).

60 Ejemplo 41

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletilfenil)-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina

65 A partir de 5-ciano-[4-tien-2-il-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]pirimidin-2-amina (550 mg, 1,15 mmol) e imidazol (393 mg, 5,77 mmol) para dar el compuesto del título (300 mg) como un sólido amarillo, p.f. 187°. δ H (CDCl₃) 8,62 (1H, s), 8,43 (1H, dd, J 3,2, 1,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J 5,9, 0,0 Hz), 7,59 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J 4,0, 1,0 Hz), 7,10-7,05 (3H, m), 6,85 (1H, s), 4,19 (2H, t, J 7,0 Hz) y 3,06 (2H, t, J 7,0 Hz).

ES 2 277 841 T3

Se preparó 5-ciano-4-tien-2-il-N-[4-(2-p-toluensulfoniloxietil)fenil]pirimidin-2-amina a partir de 5-ciano-N-[4-(2-hidroxietil)-fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina (1,39 g, 4,30 mmol) y 4-toluensulfonilcloruro (1,23 g, 6,5 mmol) como un sólido amarillo (1,15 g), p.f. 190°. δ H (CDCl₃) 8,62 (1H, s), 8,43 (1H, dd, J 3,1, 1,0 Hz), 7,66-7,61 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,28-7,22 (3H, m), 3,73 (2H, t, J 7,3 Hz) y 3,09 (2H, t, J 7,3 Hz).

Se preparó 5-ciano-N-[4-(2-hidroxietil)fenil]-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina a partir de 1-tien-2-il-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (2,17 g, 10,5 mmol), nitrato de 4-(2-hidroxietil)fenilguanidinio (2,8 g, 11,6 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (505 mg) como un sólido amarillo, p.f. 178°. δ H (d⁶ DMSO) 10,36 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,26 (1H, m), 8,00 (1H, d, J 4,1 Hz), 7,64 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J 4,0, 1,0 Hz), 7,20 (2H, d, J 8,4 Hz), 4,60 (1H, t, J 5,2 Hz), 3,58 (2H, t, J 7,0 Hz) y 2,69 (2H, t, J 7,0 Hz).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 42-71 se prepararon de una manera similar al compuesto del Ejemplo 1:

Ejemplo 42

5-Ciano-N-[4-(imidazol-1-il)fenil]-4-fenilpirimidin-2-amina

A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (1,5 g, 7,49 mmol), nitrato de 4-imidazol-1-ilfenilguanidinio (2,45 g, 7,40 mmol) e hidróxido de sodio (600 mg, 15 mmol) para dar el compuesto del título (1,40 g) como un sólido amarillo, p.f. 278-280°. δ H 10,69 (1H, sa), 9,00 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,98-7,91 (4H, m), 7,70-7,60 (6H, m) y 7,10 (1H, s).

Ejemplo 43

5-Ciano-N-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-4-fenilpirimidin-2-amina

A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (250 mg, 1,25 mmol), nitrato de 4-(2-dimetilaminoetoxi)fenilguanidinio (523 mg, 1,25 mmol) e hidróxido de sodio (108 mg, 2,7 mmol) para dar el compuesto del título (230 mg) como un sólido amarillo, p.f. 152-153°. δ H (d⁶ DMSO) 10,37 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,94 (2H, m), 7,62 (5H, m), 6,94 (2H, dt, J 9,0, 2,0 Hz), 4,02 (2H, t, J 5,8 Hz), 2,61 (2H, t, J 5,8 Hz) y 2,21 (6H, s).

Ejemplo 44

5-Ciano-N-[3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil]-4-fenilpirimidin-2-amina

A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (250 mg, 1,25 mmol), nitrato de 3,5-dimetil-4-(2-morfolinoetoxi)fenilguanidinio (523 mg, 1,25 mmol) e hidróxido de sodio (108 mg, 2,7 mmol) para dar el compuesto del título (317 mg) como un sólido amarillo, p.f. 160-162°. δ H (d⁶ DMSO) 10,32 (1H, s), 8,92 (1H, s), 7,96 (2H, m), 7,64-7,59 (3H, m), 7,42 (2H, sa), 3,83 (2H, t, J 5,7 Hz), 3,59 (4H, t, J 4,6 Hz), 2,68 (2H, t, J 5,7 Hz), 2,50 (4H, m) y 2,23 (6H, s).

Ejemplo 45

5-Ciano-N-[3,5-dimetoxifenil]-4-fenilpirimidin-2-amina

A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (250 mg, 1,25 mmol), nitrato de 3,5-dimetoxifenilguanidinio (321 mg, 1,4 mmol) e hidróxido de sodio (56 mg, 1,4 mmol) para dar el compuesto del título (280 mg) como un sólido amarillo, p.f. 206-207°. δ H (d⁶ DMSO) 10,47 (1H, s), 8,98 (1H, s), 7,99 (2H, m), 7,63 (3H, m), 7,13 (2H, sa), 6,25 (1H, t, J 2,2 Hz) y 3,78 (3H, s).

Ejemplo 46

5-Ciano-N-[3,4-dimetoxifenil]-4-fenilpirimidin-2-amina

A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (250 mg, 1,25 mmol), nitrato de 3,4-dimetoxifenilguanidinio (348 mg, 1,25 mmol) e hidróxido de sodio (56 mg) para dar el compuesto del título (107 mg) como un sólido anaranjado, p.f. 155-157°. δ H (d⁶ DMSO) 9,78 (1H, sa), 8,80 (1H, s), 8,00 (2H, m), 7,63-7,51 (3H, m), 7,25 (1H, dd, J 8,7, 2,5 mmol), 6,94 (1H, d, J 8,7 mmol), 3,79 (3H, s) y 3,78 (3H, s).

Ejemplo 47

5-Ciano-4-fenil-N-[fenil]pirimidin-2-amina

A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (1,0 g, 5,0 mmol), nitrato de fenilguanidinio (830 mg, 2,5 mmol) e hidróxido de sodio (200 mg, 5,0 mmol) para dar el compuesto del título (660 mg) como un sólido amarillo, p.f. 160-161°. δ H (CDCl₃) 8,71 (1H, s), 8,08-8,05 (2H, m), 7,66-7,51 (6H, m), 7,42-7,36 (2H, m) y 7,19-7,13 (1H, m).

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 48

5-Ciano-4-indol-3-il-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina

- 5 A partir de 1-indol-3-il-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (1,0 g, 4,18 mmol), nitrato de 3,4,5-trimetoxifenilguanidinio (1,20 g, 4,18 mmol) e hidróxido de sodio (167 mg, 4,18 mmol) para dar el compuesto del título (475 mg) como un sólido amarillo, p.f. 200-201°. δ H (d⁶ DMSO) 12,04 (1H, sa), 10,04 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,50 (1H, sa), 7,52 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,24 (2H, t, J 7,4 Hz), 7,12 (2H, sa), 3,70 (6H, s) y 3,66 (3H, s).
- 10 Se preparó 1-indol-3-il-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona a partir de 3-(cianoacetil)indol (4,0 g, mmol) y dime-tilformamida dimetilacetil (4,1 ml, 23,9 mmol) como un sólido amarillo (2,4 g), p.f. 187-188°. δ H (d⁶ DMSO) 11,73 (1H, sa), 8,26 (1H, s), 8,12 (1H, dd, J 6,8, 1,3 Hz), 7,98 (1H, s), 7,47-7,44 (1H, m), 7,20-7,09 (2H, m), 3,35 (3H, s) y 3,26 (3H, s).
- 15 Se preparó 3-(cianoacetil)indol suspendiendo indol (11,71 g, 0,10 mmol) y cianoacetato de potasio (24,6 g, 0,2 mmol) en acetonitrilo (300 ml), a esto se le agregó metansulfonilcloruro (7,7 ml, 0,1 mmol). Se agitó la mezcla resul- tante a temperatura ambiente durante 1 hora, posteriormente se agregó carbonato de sodio (10 g en 50 ml de agua). Tras 5 minutos, se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. Se recristalizó el residuo desde etanol (100 ml) para dar el material deseado como un sólido anaranjado (4,31 g), p.f. 226-227°. δ H (d⁶ DMSO)
- 20 12,20 (1H, sa), 8,38 (1H, d, J 2,8 Hz), 8,14-8,10 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, m), 7,25-7,21 (2H, m) y 4,49 (2H, s).

Ejemplo 49

5-Ciano-4-indol-3-il-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina

- 25 A partir de 1-indol-3-il-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (289 mg, 1,2 mmol), nitrato de 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilguanidinio (320 mg, 1,2 mmol) e hidróxido de sodio (48 mg, mmol) para dar el compuesto del título (270 mg) como un sólido amarillo, p.f. 329-330°. δ H (d⁶ DMSO) 12,00 (1H, sa), 10,39 (1H, sa), 9,26 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,55 (2H, ma), 8,28-8,21 (1H, m), 7,96 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,86 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,56-7,52 (1H, m), 7,28-7,15 (2H, m) y 3,30 (1H, sa).
- 30

Ejemplo 50

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina

- 35 A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona (300 mg, 13,8 mmol), nitrato de 3,4,5-trimetoxife- nilguanidinio (436 mg, 15,2 mmol) e hidróxido de sodio (61 mg, 15,2 mmol) para dar el compuesto del título (324 mg) como un sólido amarillo, p.f. 223°. δ H (d⁶ DMSO) 10,52 (1H, sa), 9,03 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 3,0 Hz), 8,22 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,23 (2H, s), 3,88 (6H, s) y 3,72 (3H, s).
- 40 Se preparó 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona a partir de 2-cianoacetiltiazol (400 mg, 2,94 mmol) y dimetilformamida dimetilacetil (1,5 ml) como un sólido amarillo, p.f. 126° δ H (CDCl₃) 8,89 (1H, s), 7,96 (1H, d, J 3,3 Hz), 7,60 (1H, d, J 3,1 Hz), 3,54 (3H, s) y 3,35 (3H, s).
- 45 Se preparó 2-cianoacetiltiazol calentando una solución de 2-etoxicarboniltiazol (1,08 g, 6,88 mmol), acetonitrilo (360 ml, 7,57 mmol) e hidruro de sodio [dispersión al 60% en aceite] (303 mg, 7,57 mmol) en benceno (20 ml) y DMF (2 ml) a 80° durante 90 minutos. Tras el enfriamiento, se recogió el precipitado resultante y se disolvió en agua (60 ml). Se vertió la solución en ácido clorhídrico 2M (100 ml) y se recogió el precipitado resultante para dar el producto deseado (200 mg) como un sólido amarillo, p.f. 109° δ H (CDCl₃) 8,06 (1H, d, J 2,9 Hz), 7,82 (1H, d, J 2,9 Hz) y 4,32 (2H, s).
- 50

Ejemplo 51

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina

- 55 A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona (300 mg, 1,38 mmol), nitrato de 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilguanidinio (425 mg, 1,38 mmol) e hidróxido de sodio (61 mg, 1,52 mmol) para dar el compuesto del título (381 mg) como un sólido amarillo, p.f. 331°. δ H (d⁶ DMSO) 10,86 (1H, sa), 9,30 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,31-8,25 (3H, m), 8,01 (2H, dapp, J 8,6 Hz) y 7,93 (2H, dapp, J 8,6 Hz).
- 60

Ejemplo 52

5-Ciano-N-[3,4-dimetoxifenil]-4-tiazol-2-ilpirimidin-2-amina

- 65 A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona (500 mg, 2,3 mmol), nitrato de 3,4-dimetoxifenilguanidinio (585 mg, 2,3 mmol) e hidróxido de sodio (100 mg, 2,3 mmol) para dar el compuesto del título (721 mg) como un sólido amarillo, p.f. 258°. δ H (d⁶ DMSO) 9,98 (1H, sa), 8,66 (1H, s), 7,96 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,87 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,20 (1H, d, J 1,8 Hz), 6,96-6,93 (1H, m) y 6,67 (1H, d, J 8,4 Hz) y 5,79 (2H, s).

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 53

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-{4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina

A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona (500 mg, 2,3 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio (714 mg, 2,3 mmol) e hidróxido de sodio (100 mg, 2,3 mmol) para dar el compuesto del título (812 mg) como un sólido amarillo, p.f. 224°. δ H (d⁶ DMSO) 10,02 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,01 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,91 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,77 (1H, s), 7,47 (2H, d, J 8,8 Hz), 6,79-6,76 (2H, m), 4,41 (2H, t, J 5,2 Hz) y 4,23 (2H, t, J 5,2 Hz).

Ejemplo 54

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina

A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona (700 mg, 3,2 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio (1,0 g, 3,2 mmol) e hidróxido de sodio (136 mg, 3,2 mmol) para dar el compuesto del título (0,98 g) como un sólido amarillo, p.f. 203°. δ H (d⁶ DMSO) 10,21 (1H, sa), 8,90 (1H, s), 8,21 (1H, d, J 2,9 Hz), 8,14 (1H, s), 8,11 (1H, d, J 2,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 6,99-6,95 (2H, m), 4,81 (2H, t, J 5,1 Hz) y 4,47 (2H, t, J 5,1 Hz).

Ejemplo 55

5-Ciano-4-tiazol-2-il-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina

A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona (700 mg, 3,2 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]fenilguanidinio (1,0 g, 3,2 mmol) e hidróxido de sodio (136 mg, 3,2 mmol) para dar el compuesto del título (1,1 g) como un sólido amarillo, p.f. 203°. δ H (d⁶ DMSO) 10,19 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,19 (1H, d, J 3,1 Hz), 8,09 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,76 (2H, s), 7,66-7,62 (2H, m), 6,95-6,91 (2H, m), 4,80-4,78 (2H, m) y 4,52 (2H, t, J 5,5 Hz).

Ejemplo 56

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenil]-4-tiazol-2-ilpirimidin-2-amina

A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona (700 mg, 3,2 mmol), nitrato de 4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenilguanidinio (1,0 g, 3,2 mmol) e hidróxido de sodio (160 mg, 3,8 mmol) para dar el compuesto del título (981 mg) como un sólido amarillo, p.f. 221°. δ H (d⁶ DMSO) 9,93 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,16 (1H, d, J 3,12 Hz), 8,03 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,67-7,62 (3H, m), 7,18 (1H, d, J 1,0 Hz), 6,99-6,91 (3H, m) y 4,37-4,29 (4H, m).

Ejemplo 57

5-Ciano-N-[4-fluorofenil]-4-tiazol-2-ilpirimidin-2-amina

A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tiazol-2-ilpropen-1-ona (700 mg, 3,2 mmol), nitrato de 4-fluorofenilguanidinio (700 mg, 3,2 mmol) e hidróxido de sodio (160 mg, 3,2 mmol) para dar el compuesto del título (891 mg) como un sólido amarillo, p.f. 263°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,17 (1H, d, J 3,1 Hz), 8,05 (1H, d, J 3,1 Hz), 7,78-7,75 (2H, m), 7,20-7,15 (2H, m).

Ejemplo 58

5-Ciano-4-fenil-N-{4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina

A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (470 mg, 2,35 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio (800 mg, 2,6 mmol) e hidróxido de sodio (113 mg, 2,8 mmol) para dar el compuesto del título (390 mg) como un sólido amarillo p.f. 105°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,36 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,61-7,58 (5H, m), 6,90 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,56 (2H, t, J 5,0 Hz) y 4,32 (2H, t, J 5,0 Hz).

Ejemplo 59

5-Ciano-4-fenil-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina

A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (412 mg, 2,05 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio (700 mg, 2,06 mmol) e hidróxido de sodio (100 mg, 2,5 mmol) para dar el compuesto del título (300 mg) como un sólido amarillo p.f. 178°C. δ H 10,37 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,73 (1H, s), 7,61-7,58 (5H, m), 6,92 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,77 (2H, t, J 5,1 Hz) y 4,38 (2H, t, J 5,1 Hz).

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 60

5-Ciano-4-fenil-N-[4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]fenil]pirimidin-2-amina

- 5 A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (470 mg, 2,55 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio (800 mg, 2,56 mmol) e hidróxido de sodio (113 mg, 2,8 mmol) para dar el compuesto del título (430 mg) como un sólido amarillo p.f. 156°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,30 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,92 (2H, d, J 7,9 Hz), 7,79 (2H, s), 7,61-7,58 (5H, m), 6,89 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,78 (2H, t, J 5,1 Hz) y 4,46 (2H, t, J 5,1 Hz).

10 Ejemplo 61

5-Ciano-N-[4-hidroxifenil]-4-fenilpirimidin-2-amina

- 15 A partir de 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (1,51 g, 7,55 mmol), nitrato de 4-hidroxifenilguanidinio (1,78 g, 8,3 mmol) e hidróxido de sodio (362 mg, 9,06 mg) para dar el compuesto del título (1,23 g) como un sólido amarillo, p.f. 201°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,23 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,85 (1H, d, J 1,0 Hz), 7,92 (2H, dd, J 7,0, 1,0 Hz), 7,59 (3H, m), 7,48 (2H, d, J 8,0 Hz) y 6,73 (2H, d, J 8,0 Hz).

Ejemplo 62

20 *5-Ciano-N-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-4-piridin-3-ilpirimidin-2-amina*

- A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-piridin-3-ilpropen-1-ona (1,20 g, 5,95 mmol), nitrato de 4-(2-hidroxietoxi)fenilguanidinio (1,54 g, 5,95 mmol) e hidróxido de sodio (262 mg, 6,34 mmol) para dar el compuesto del título (1,28 g) como un sólido amarillo, p.f. 209-210°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,43 (1H, sa), 9,07 (1H, d, J 1,9 Hz), 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J 4,8, 1,6 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 7,65-7,60 (3H, m), 6,92 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,82 (1H, t, J 5,6 Hz), 3,96 (2H, t, J 5,0 Hz) y 3,69 (2H, q, 15,1 Hz).

Ejemplo 63

30 *5-Ciano-4-piridin-3-il-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina*

- A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-piridin-3-ilpropen-1-ona (516 mg, 2,56 mmol), nitrato de 4-(1,2,4-triazol-1-il)fenilguanidinio (679 mg, 2,56 mmol) e hidróxido de sodio (113 mg, 2,82 mmol) para dar el compuesto del título (425 mg) como un sólido amarillo, p.f. 250-251°C. δ H 10,79 (1H, sa), 9,20 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,81 (1H, ma), 8,35-8,32 (1H, ma), 8,20 (1H, s), 7,93 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,82 (2H, d, J 8,6 Hz) y 7,65 (1H, sa).

Ejemplo 64

40 *5-Ciano-N-[4-morfolinifenil]-4-piridin-3-ilpirimidin-2-amina*

- A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-piridin-3-ilpropen-1-ona (516 mg, 2,56 mmol), nitrato de 4-morfolinifenilguanidinio (725 mg, 2,56 mmol) e hidróxido de sodio (113 mg, 2,82 mmol) para dar el compuesto del título (707 mg) como un sólido anaranjado, p.f. 199-200°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,39 (1H, sa), 9,07 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,91 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J 4,9, 1,6 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 7,65-7,56 (3H, m), 6,93 (2H, d, J 9,1 Hz), 3,74-3,70 (4H, m) y 3,07-3,04 (4H, m).

Ejemplo 65

50 *5-Ciano-N-[4-fluorofenil]-4-indol-3-ilpirimidin-2-amina*

- A partir de 1-indol-3-il-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (950 mg, 3,97 mmol), nitrato de 4-fluorofenilguanidinio (858 mg, 3,97 mmol) e hidróxido de sodio (176 mg) para dar el compuesto del título (200 mg) como un sólido color marfil, p.f. 256-257°C. δ H (d⁶ DMSO) 11,83 (1H, sa), 9,91 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,50-8,47 (1H, m), 7,78-7,73 (2H, m), 7,53 (1H, dt, J 7,2, 0,8 Hz) y 7,27-7,13 (4H, m).

Ejemplo 66

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenil]-4-indol-3-ilpirimidin-2-amina

- 60 A partir de 1-indol-3-il-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (300 mg, 1,25 mmol), nitrato de 4-(2-imidazol-1-iletoxi)fenilguanidinio (465 mg, 1,25 mmol) e hidróxido de sodio (100 mg, 2,5 mmol) para dar el compuesto del título (150 mg) como un sólido amarillo, p.f. 238-239°C. δ H (d⁶ DMSO) 12,02 (1H, sa), 10,04 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,33 (1H, ma), 7,68 (1H, s), 7,63-7,55 (3H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,22-7,05 (2H, ma), 6,98-6,91 (3H, m), 6,52 (2H, t, J 5,0 Hz) y 4,26 (2H, t, J 5,0 Hz).

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 67

5-Ciano-4-piridin-3-il-N-{4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina

- 5 A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-piridin-3-ilpropen-1-ona (800 mg, 3,97 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio (1,23 g, 3,97 mmol) e hidróxido de sodio (176 mg, 4,4 mmol) para dar el compuesto del título (1,0 g) como un sólido amarillo, p.f. 180-181°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,45 (1H, sa), 9,07 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,93 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 8,55 (1H s), 8,29 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,97 (1H, s), 7,64-7,60 (3H, m), 6,91 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,56 (2H, t, J 5,0 Hz) y 4,32 (2H, t, J 5,0 Hz).

10

Ejemplo 68

5-Ciano-4-piridin-3-il-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina

- 15 A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-piridin-3-ilpropen-1-ona (516 mg, 2,56 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio (800 mg, 2,56 mmol) e hidróxido de sodio (113 mg, 2,82 mmol) para dar el compuesto del título (531 mg) como un sólido amarillo, p.f. 177-178°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,45 (1H, sa), 9,08 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J 4,8, 1,5 Hz), 8,31-8,28 (1H, m), 8,17 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,65-7,60 (3H, m), 6,92 (2H, d, J 9,0 Hz), 4,77 (2H, t, J 5,0 Hz).

20

Ejemplo 69

5-Ciano-4-piridin-3-il-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-2-il)etoxi]fenil}pirimidin-2-amina

- 25 A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-piridin-3-ilprope-1-ona (800 mg, 3,97 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-2-il)etoxi]fenilguanidinio (1,23 g, 3,97 mmol) e hidróxido de sodio (176 mg, 4,4 mmol) para dar el compuesto del título (970 mg) como un sólido amarillo, p.f. 179-180°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,45 (1H, sa), 9,08 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,78 (1H, dd, J 5,0, 1,6 Hz), 8,32-8,27 (1H, m), 7,79 (2H, s), 7,65-7,59 (3H, m), 6,90 (2H, d, J 9,1 Hz), 4,78 (2H, t, J 5,2 Hz) y 4,46 (2H, t, J 5,1 Hz).

30

Ejemplo 70

5-Ciano-N-{4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenil}-4-tien-3-ilpirimidin-2-amina

- 35 A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tien-3-ilpropen-1-ona (557 mg, 2,7 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,3-triazol-1-il)etoxi]fenilguanidinio (920 mg, 3,0 mmol) e hidróxido de sodio (130 mg, 3,2 mmol) para dar el compuesto del título (710 mg) como un sólido amarillo, p.f. 177°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,28 (1H, s), 8,84 (1H,s), 8,48 (1H, s), 8,18 (1H, d, J 0,8 Hz), 7,78-7,73 (3H, m), 7,61 (2H, d, J 7,6 Hz), 6,91 (2H, d, J 8,9 Hz) y 4,77 (2H, t, J 5,0 Hz).

- 40 Se preparó 2-ciano-3-dimetilamino-1-tien-3-ilpropen-1-ona a partir de 3-cianoacetil tiofeno (7,64 g, 50,56 mmol) y dimetilformamida dimetilacetil (20 ml, 152 mmol) como un sólido amarillo (6,6 g), p.f. 134°C. δ H (CDCl₃) 8,27 (1H, dd, J 3,0, 1,3 Hz), 8,00 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J 5,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J 5,0,3,0 Hz), 3,48 (3H, s) y 3,29 (3H, s).

- 45 Se preparó 3-cianoacetiltiofeno de manera similar a los materiales de partida análogos del Ejemplo 8 a partir de 3-isoxazol-5-iltiofeno (8,15 g, 53,9 mmol) y una solución de preparación reciente de etóxido de sodio [1,24 g, 53,9 mmol sodio en etanol (100 ml)] para dar el material deseado (7,76 g) como un sólido anaranjado, δ H (CDCl₃) 8,16 (1H, dd, J 5,0, 1,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J 5,0,2,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J 15,0, 2,3 Hz) y 3,96 (2H, m).

- 50 Se preparó 3-isoxazol-5-iltiofeno de manera similar a los materiales de partida análogos del Ejemplo 8 a partir de 3-dimetilamino-1-tien-3-ilpropen-1-ona (10 g, 55,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,2 g, 60,7 mmol) para dar el material deseado (8,15 g) como un aceite incoloro, δ H (CDCl₃) 8,18 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,72 (1H, t, J 2,1 Hz), 7,34 (2H, d, J 2,1 Hz) y 6,29 (1H, d, J 1,8 Hz).

- 55 Se preparó 3-dimetilamino-1-tien-3-ilpropen-1-ona a partir de 3-acetiltiofeno (15,0 g) y dimetilformamida dimetilacetil (47,5 ml, 357 mmol) como un sólido amarillo (14 g), p.f. 98°C. δ H (CDCl₃) 7,90 (1H, dd, J 3,0, 1,0 Hz), 7,76 (1H, d, J 12,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J 5,9,1,0 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 5,57 (1H,d, J 12,4 Hz) y 3,03 (6H, sa).

Ejemplo 71

- 60 *5-Ciano-N-[4-(2-(1,2,4-triazol-1-ilet)il)fenil]-4-tien-3-ilpirimidin-2-amina*

- 65 A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tien-3-ilpropen-1-ona (800 mg, 3,9 mmol), nitrato de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-ilet)il]fenilguanidinio (1,26 g, 4,3 mmol) e hidróxido de sodio (186 mg, 4,7 mmol) para dar el compuesto del título (721 mg) como un sólido anaranjado claro, p.f. 209°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,37 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,80-7,76 (2H, m), 7,63 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,41 (2H, t, J 7,0 Hz) y 3,07 (2H, t, J 7,0 Hz).

ES 2 277 841 T3

Se preparó nitrato de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]fenilguanidinio a partir de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]anilina (5,75 g, 30,4 mmol), cianamida (2,17 g, 51,7 mmol en agua [2 ml]) y HNO₃ concentrado (2,2 ml, 33,3 mmol) como un sólido rosa, p.f. 183°C. δ H (d⁶ DMSO) 9,40 (1H, sa), 8,33 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,27-7,19 (4H, m), 7,14-7,11 (2H, m), 4,42 (2H, t, J 7,2 Hz) y 3,11 (2H, t, J 7,2 Hz).

Se preparó 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]anilina a partir de 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]-nitrobenzoceno (7,0 g, 32,1 mmol) de manera similar a los intermediarios análogos del Ejemplo 12 como un sólido color marfil (5,8 g), p.f. 79°C. δ H 7,93 (1H, s), 7,73 (1H, s), 6,79 (2H, d, J 8,5 Hz), 6,58 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,31 (2H, t, J 7,0 Hz), 3,30 (2H, sa) y 3,03 (2H, t, J 7,0 Hz).

Se preparó 4-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]nitrobenzoceno a partir de 4-[2-p-toluensulfoniloxietil]nitrobenzoceno (2,77 g, 8,6 mmol) y 1,2,4-triazol, sal sódica (942 mg, 10,3 mmol) como un sólido rosa (2,0 g), p.f. 97°C. δ H (CDCl₃) 8,12 (2H, d, J 9,0 Hz), 8,00 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,20 (2H, m), 4,44 (2H, t, J 7,0 Hz) y 3,32 (2H, t, J 7,0 Hz).

Se preparó 4-[2-p-toluensulfoniloxietil]nitrobenzoceno a partir de 4-nitrofenetil alcohol (20,0 g, 120 mmol) y 4-toluenesulfonicloruro (34,2 g, 180 mmol) como un sólido amarillo (3,0 g), p.f. 133°C. δ H (CDCl₃) 8,10 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,66 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,26 (4H, m), 4,29 (2H, t, J 6,0 Hz), 3,07 (2H, t, J 6,0 Hz) y 2,43 (3H, s).

Ejemplo 72

4-(2-Aminopiridin-5-il)-5-ciano-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

A una suspensión de 5-ciano-N-(4-fluorofenil)-4-[2-(4-metoxibencilamino)piridin-5-il]pirimidin-2-amina (104 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (4 ml), MeOH (2 ml) y diclorometano (2 ml), se le agregó gota a gota una solución de nitrato cérico amónico (133 mg, 0,24 mmol) en agua (1 ml). Tras 0,5 horas se vertió la reacción en NaHCO₃ saturado y se extrajo con CHCl₃. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (42 mg) como un sólido de color ante, p.f. 289°C. δ H (d⁶ DMSO) 9,93 (1H, s), 8,76 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,74 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J 8,8, 2,5 Hz), 7,77-7,73 (2H, ma), 7,18-7,13 (2H, m), 6,85 (1H, s) y 6,63 (1H, d, J 8,8 Hz).

Se preparó 5-ciano-N-(4-fluorofenil)-4-[2-(4-metoxibencilamino)piridin-5-il]-pirimidin-2-amina de manera similar al compuesto del título del Ejemplo 7 a partir de 4-(2-cloropiridin-5-il)-5-ciano-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (764 mg, 2,3 mmol) y p-metoxibencilamina (644 mg, 4,6 mmol) como un sólido amarillo (432 mg). δ H (d⁶ DMSO) 10,35 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,77 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,04 (1H, dd, J 8,9, 2,3 Hz), 7,84 (1H, t, J 5,6 Hz), 7,77-7,74 (1H, m), 7,28 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,21 (2H, t, J 8,9 Hz), 6,90 (2H, d, J 8,6 Hz), 6,66 (1H, d, J 8,9 Hz), 4,51 (2H, s) y 3,73 (3H, s).

Se preparó 4-[2-cloropiridin-5-il]-5-ciano-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina a partir de 1-(2-cloropiridin-5-il)-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (8,0 g, 36 mmol), nitrato de 4-fluorofenilguanidinio (8,23 g, 37,8 mmol) e hidróxido de sodio (1,49 g, 37,8 mmol) como un sólido amarillo (7,23 g). δ H (d⁶ DMSO) 10,66 (1H, sa), 9,00 (1H, s), 8,95 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,38 (1H, dd, J 8,4, 2,5 Hz), 7,80 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,77-7,74 (2H, m) y 7,24-7,20 (2H, m).

Ejemplo 73

5-Ciano-4-{2-[(2-(dietilamino)etil)amino]piridin-5-il}-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

A partir de 4-[2-cloropiridin-5-il]-5-ciano-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (600 mg, 1,8 mmol) y N,N-dietiletilendiamina (430 mg) de manera similar al compuesto del Ejemplo 7, para dar el compuesto del título (197 mg) como un sólido amarillo, p.f. 166°C. δ H (d⁶ DMSO) 9,79 (1H, sa), 8,83 (1H, d, J 2,3 Hz), 8,72 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J 8,9, 2,3 Hz), 7,76-7,72 (2H, m), 7,17-7,11 (2H, m), 6,73 (1H, sa), 6,65 (1H, d, J 8,9 Hz), 3,53-3,48 (2H, m), 2,85 (2H, sa), 2,73-2,69 (2H, m), 2,61-2,51 (4H, m) y 1,78-1,70 (4H, m).

Ejemplo 74

4-[4-(1-Acetamido-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-4-fluorofenilpirimidin-2-amina

A una suspensión del compuesto del Ejemplo 20 (100 mg 0,29 mmol) en CHCl₃ (8 ml) se le agregó piridina (0,1 ml) y anhídrido acético (0,1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Posteriormente se lavó la reacción con HCl 2M y NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (103 mg) como un sólido amarillo, p.f. 212-216°C. δ H 8,69 (1H, s), 8,06 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,63-7,60 (2H, m), 7,56 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,12-7,08 (2H, m), 5,82 (1H, s), 2,03 (3H, s) y 1,74 (6H, s).

Ejemplo 75

5-Ciano-4-[4-(1-dimetilamino-1-metiletil)fenil]-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

Se calentó el compuesto del Ejemplo 20 (500 mg, 1,44 mmol) a reflujo en ácido fórmico (10 ml) y formaldehído acuoso al 37% (10 ml) durante 4 días. Se diluyó la reacción en 100 ml de diclorometano y se concentró bajo presión reducida. Se redisolvió el residuo resultante en diclorometano (100 ml) y se lavó con NaOH 2M, se secó (MgSO₄)

y concentró nuevamente bajo presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna (sílice MeOH al 10-15%-diclorometano) para dar el compuesto del título (411 mg) como un sólido amarillo, p.f. 179°C. δ H (CDCl₃) 8,61 (1H, s), 7,94 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,63 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,51-7,48 (2H, s), 7,04-7,01 (2H, m), 2,12 (6H, s) y 1,32 (6H, s).

Ejemplo 76

5-Ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4-[4-(1-dimetilamino-1-metiletil)fenil]pirimidin-2-amina

De una manera análoga al compuesto del Ejemplo 75, a partir del compuesto del Ejemplo 11 (750 mg, 1,76 mmol) para dar el compuesto del título (687 mg) como un sólido amarillo, p.f. 235-237°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,68 (1H, sa), 9,23 (1H, s), 8,99 (1H, J 1,9 Hz), 8,21 (1H, s), 7,99-7,96 (4H, m), 7,85 (2H, dd, J 7,1, 1,9 Hz), 7,72 (2H, d, J 8,5 Hz), 2,13 (6H, s) y 1,35 (6H, s).

Ejemplo 77

5-Ciano-4-[4-(1-metil-1-pirrolidin-1-iletil)fenil]-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 20 (1,0 g, 2,88 mmol) en DMF (20 ml) se le agregó carbonato de potasio (786 mg, 5,7 mmol) y 1,4-dibromobutano (622 mg, 2,88 mmol) y se mezcló la mezcla resultante a 60°C durante 12 horas. Se repartió la reacción entre salmuera y acetato de etilo, posteriormente se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (591 mg) como un sólido amarillo, p.f. 124°C. δ H (d⁶ DMSO) 8,58 (1H, s), 7,94 (2H, dapp, J 8,4 Hz), 7,63 (4H, m), 6,96 (2H, tapp, J 8,7 Hz), 3,23 (4H, s), 2,61 (4H, s) y 1,47 (6H, s).

Ejemplo 78

5-Ciano-4-[[4-(imidazol-1-il)metil]fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina

A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-[(4-imidazol-1-ilmetil)fenil]propen-1-ona (260 mg, 0,89 mmol), nitrato de 3,4,5-trimetoxifenilguanidinio (308 mg, 1,07 mmol) e hidróxido de sodio (46 mg, 1,16 mmol) de manera similar al compuesto del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (80 mg) como un sólido amarillo, p.f. 253°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,07 (1H, sa), 8,86 (1H, s), 7,99 (2H, dt, J 8,4, 1,9 Hz), 7,72 (1H, s), 7,43 (2H, dt, J 8,4, 1,9 Hz), 7,21 (2H, s), 7,17 (1H, t, J 1,2 Hz), 6,94 (1H, t, J 2,1 Hz), 5,31 (2H, s), 3,77 (6H, s) y 3,67 (3H, s).

Se preparó 2-ciano-3-dimetilamino-1-[(4-imidazol-1-ilmetil)fenil]propen-1-ona por agregado de 3-hidroxi-3-(4-(imidazol-1-ilmetil)fenil)acrilonitrilo, sal de litio (2,16 g, 10,0 mmol) a una solución de MeOH-acetilcloruro (15 ml - 1 ml) seguido por dimetilformamida dimetilacetil (1,3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, posteriormente se concentró bajo presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre acetato de etilo y Na₂CO₃ saturado. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. Tras someter el residuo a cromatografía (sílice, MeOH al 5-8%-CH₂Cl₂) se obtuvo el material deseado como un aceite amarillo (260 mg). δ H (300 MHz) 7,94 (1H, s), 7,75 (2H, dt, J 8,3, 1,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,16 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,08 (1H, t, J 1,0 Hz), 6,89 (1H, t, J 1,3 Hz), 5,14 (2H, s), 3,46 (3H, s) y 3,28 (3H, s).

Se preparó 3-hidroxi-3-(4-(imidazol-1-ilmetil)fenil)acrilonitrilo, sal de litio de la siguiente manera: se agregó acetónitrilo (1,04 ml, 20,0 mmol) a una solución de bistrimetilamida de litio (20 ml 1,0M en THF, 20,0 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos. Se agregó gota a gota una solución de 4-(imidazol-1-ilmetil)benzoato de metilo (2,16 g, 10 mmol) en THF y se dejó que la temperatura de reacción se elevara hasta temperatura ambiente durante un período de 3 horas. Se diluyó la reacción con éter dietílico (30 ml) y se recogió el sólido resultante por filtración con otros lavados con éter (3 veces 30 ml). Se secó el sólido bajo vacío para dar el material deseado como un sólido amarillo (2,65 g) y se usó sin purificación. δ H (d⁶ DMSO) 7,72 (1H, s), 7,59 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,15 (1H, s), 7,10 (2H, d, J 8,2 Hz), 6,88 (1H, s), 5,13 (2H, s) y 3,93 (1H, s).

Ejemplo 79

5-Ciano-N-[3-fluorofenil]-4-[4-(imidazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina

A partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-(4-imidazol-1-ilfenil)propen-1-ona (480 mg, 1,8 mmol), nitrato de 3-fluorofenilguanidinio (480 mg, 1,98 mmol) e hidróxido de sodio (87 mg) de manera similar al compuesto del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (412 mg) como un sólido amarillo, p.f. 300°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,73 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,12 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,96-7,90 (3H, m), 7,80 (1H, d, 1 Hz), 7,55 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,35 (1H, q, J 9,0 Hz), 7,16 (1H, d, J 1,0 Hz) y 6,90 (1H, m).

Se preparó 2-ciano-3-dimetilamino-1-(4-imidazol-1-ilfenil)propen-1-ona de una manera similar al material de partida análogo del Ejemplo 79, como un sólido amarillo (970 mg), p.f. 165°C. δ H (CDCl₃) 8,01 (1H, s), 7,96-7,92 (3H, m), 7,48-7,45 (2H, m), 7,33 (1H, t, J 1,4 Hz), 7,23 (1H, d, J 1,0 Hz), 3,52 (3H, s) y 3,34 (3H, s).

ES 2 277 841 T3

Se preparó 3-hidroxi-3-(4-imidazol-1-ilfenil)acrilonitrilo, sal sódica a partir de 5-(4-imidazol-1-ilfenil)isoxazol (1,22 g, 5,78 mmol) y sodio (133 mg, 5,78 mmol) en etanol (15 ml) de una manera similar al material de partida análogo del Ejemplo 8, como un sólido color beige (1,14 g), p.f. 286°C.

- 5 Se preparó 5-(4-imidazol-1-ilfenil)isoxazol tratando una solución de 3-dimetilamino-1-[(4-imidazol-1-il)fenil]propen-1-ona (1,64 g, 6,8 mmol) en MeOH con ácido hidroxilamin-O-sulfónico (831 mg, 7,35 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó otra cantidad de ácido hidroxilamin-O-sulfónico (831 mg, 7,35 mmol) y se continuó la agitación durante 3 horas. Posteriormente se trató la reacción con solución saturada de NaHCO₃, se recogió la solución resultante por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para dar el material deseado (1,08 g) como un sólido rosa, p.f. 168°C. δ H (d⁶ DMSO) 8,67 (1H, d, J 1,8 Hz), 3,89 (1H, s), 8,03-7,99 (2H, m), 7,86-7,84 (3H, m), 7,14 (1H, s) y 7,10 (1H, d, J 1,9 Hz).

Ejemplo 80

- 15 *N*-[3-(5-Ciano-4-tiofen-2-ilpirimidin-2-ilamino)fenil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-benzamida

Se trató una solución de *N*-3-aminofenil-5-ciano-4-tien-2-ilpirimidine-2-amina (300 mg, 1,0 mmol) y sal de litio del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)metilbenzoico (300 mg, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) con 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (307 mg, 1,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (216 mg, 1,6 mmol) y *N*-metilmorfolina (350 ml, 3,2 μmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación se concentró la reacción bajo presión reducida y se repartió el residuo resultante entre acetato de etilo y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se concentró bajo presión reducida y se recrystalizó el residuo resultante desde acetato de etilo-éter-MeOH (4:4:1) para dar el compuesto del título (312 mg) como un sólido incoloro, p.f. 208-209°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,48 (1H, sa), 10,23 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 3,5 Hz), 8,13 (1H, m), 7,98 (1H, d, J 4,8 Hz), 7,90 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,60 (1H, sa), 7,43 (3H, d, J 8,2 Hz), 7,36-7,30 (2H, s), 3,52 (2H, s), 2,37 (8H, sa) y 2,15 (3H, s).

Se preparó *N*-3-aminofenil-5-ciano-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina calentando una solución de 5-ciano-*N*-3-nitrofenil-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina (2,77 g, 8,57 mmol) y cloruro de estaño(II) dihidrato (7,73 g, 34,05 mmol) en etanol (160 ml) a reflujo durante 18 horas. Durante el enfriamiento se concentró la reacción bajo presión reducida y se repartió entre CH₂Cl₂ y NaOH 2M. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó para dar el material deseado (320 mg) como un sólido amarillo, p.f. 221-222°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,16 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,24 (1H, d, J 3,9 Hz), 7,97 (1H, d, J 5,1 Hz), 7,32 (1H, dd, J 5,0, 4,0 Hz), 6,97 (3H, ma), 6,31 (1H, m) y 5,04 (2H, sa).

Se preparó 5-ciano-*N*-3-nitrofenil-4-tien-2-ilpirimidin-2-amina a partir de 2-ciano-3-dimetilamino-1-tien-2-ilpropen-1-ona (3,20 g, 15,51 mmol), nitrato de 3-nitrofenilguanidinio (3,74 g, 15,53 mmol) e hidróxido de sodio (652 mg, 7,82 mmol) para dar el material deseado (841 mg) como un sólido de color marfil, p.f. 275-277°C. δ H (d⁶ DMSO) 10,87 (1H, sa), 8,98 (1H, s), 8,90 (1H, sa), 8,31-8,29 (1H, m), 8,09-8,05 (2H, m), 7,91 (1H, dd, J 7,7, 2,0 Hz), 7,64 (1H, t, J 8,1 Hz) y 7,37-7,35 (1H, m).

Se preparó sal de litio del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)metilbenzoico agitando 4-(4-metilpiperazin-1-il)metilbenzoato de metilo (845 mg, 3,41 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (300 mg, 7,15 mmol) en THF-H₂O [al 50% v/v] (14 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar el material deseado (799 mg) como un sólido blanco, p.f. 230°C. δ H (d⁶ DMSO) 7,80 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,16 (2H, d, J 8,1 Hz), 3,41 (2H, s), 2,30 (8H, sa) y 2,12 (3H, s).

Se preparó 4-(4-metilpiperazin-1-il)metilbenzoato de metilo calentando (4-bromometil)benzoato de metilo (2,3 g, 10,0 mmol) y 1-metilpiperazina (1,0 g, 10,0 mmol) en DMF (10 ml) durante 3 horas. Se concentró la reacción bajo presión reducida y se secó el residuo en alto vacío para dar el producto deseado (1,2 g) como un sólido blanco, p.f. 152°C. δ H (d⁶ DMSO) 7,90 (2H, d, J 8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J 8,2 Hz), 3,83 (3H, s), 2,67 (4H, sa), 2,47 (4H, sa) y 2,40 (3H, s).

Ejemplos 81 a 104

Los compuestos de los Ejemplos 81 a 104 se prepararon por síntesis en paralelo en solución en un Sintetizador Personal Quest 210 (Argonaut Technologies, San Carlos, CA, EEUU) usando el siguiente intermedio:

2-Cloro-5-ciano-4-fenilpirimidina

Se calentó 5-ciano-4-fenil-1(H)-pirimidin-2-ona (0,83 g, 4,21 mmol) en oxiclورو de fósforo (20 ml) y DMF (aproximadamente 1 ml) a 115°C durante 24 horas. Tras el enfriamiento, se concentró la reacción bajo presión reducida y se vertió el residuo en una solución saturada enfriada de NaHCO₃. Se extrajo con acetato de etilo, se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se evaporó para dar el material deseado (0,79 g) como un sólido amarillo p.f. 79-81°C.

Se preparó pirimidin-2-ona tratando una solución de 2-amino-5-ciano-4-fenilpirimidina (2,0 g, 10,2 mmol) en H₂SO₄ concentrado al 50%-agua (v/v) a temperatura ambiente, con una solución de nitrito de sodio (2,82 g, 40,8 mmol) en agua (30 ml) durante 1 hora. Se dejó la reacción en agitación durante la noche a temperatura ambiente, previo al agregado de más nitrito de sodio (2,82 g, 10,2 mmol) y se continuó la agitación durante 3 horas. Tras este

ES 2 277 841 T3

tiempo se agregó hidróxido de amonio (al 33% acuoso) hasta pH 9, y se recogió el precipitado resultante y se secó para dar el material deseado (2,2 g) como un sólido blanco, p.f. 220-222°C.

Se preparó 2-amino-5-ciano-4-fenilpirimidina a partir de carbonato de guanidina (1,57 g, 17,5 mmol), 1-fenil-2-ciano-3-dimetilaminopropen-1-ona (3,5 g, 17,5 mmol) e hidróxido de sodio (720 mg, 19,3 mmol) en un procedimiento similar al del compuesto del Ejemplo 1, como un sólido de color marfil, p.f. 147°C.

Ejemplo 81

5-Ciano-4-fenil-N-quinol-6-ilpirimidin-2-amina

Se agregó en un recipiente de reacción (RR) de 5 ml de Teflon Quest (RV) 6-aminoquinolina (61 μ mol) y una solución de 2-cloro-5-ciano-4-fenil-pirimidina (10 mg, 47 μ mol) en 1,4-dioxano (1,5 ml). Se calentó la mezcla resultante (85°C) con agitación cada 10 minutos durante 48 horas. Tras este tiempo se agregó resina PS-isocianato (Argonaut Technologies) (100 mg, 150 μ mol) y PS-trisamina (Argonaut Technologies) (50 mg, 150 μ mol) al recipiente de reacción y se agitó la reacción cada 10 minutos a 55°C durante 18 horas. Se diluyó la reacción con THF (aproximadamente 3 ml) y posteriormente se filtró dentro de un vial previamente pesado, además se lavaron las resinas con diclorometano. Se evaporaron los filtrados combinados bajo presión reducida durante la noche y se suspendió el residuo en DMSO (500 μ l). Se purificó el residuo usando HPLC semipreparativa (System; Waters HPLC Módulo de Bomba 600E, Waters 486 detector con celda de flujo semi-prep y Automuestreador Waters 717 (250 μ l). Columna; 150 x 10 mm Luna C18 (2) 5 μ m. Condiciones; 90% [TFA al 0,1%-agua] 10% [TFA al 0,1%-acetonitrilo] hasta 10% [TFA al 0,1%-agua] 90% [TFA al 0,1%-acetonitrilo] a 5,0 ml/min con un tiempo de proceso de 15 minutos a temperatura ambiente) para dar el compuesto del título. HPLC-MS Tiempo de retención 4,2 minutos (MH)+ 324.

Condiciones de HPLC-MS

Se realizó HPLC-MS en un Hewlett Packard Binary Pump 1100/MSD ES Single Quadropole usando una columna Luna C18(2), 50 x 4,6 mm, con un gradiente de 95% [formato de amonio 20 mM pH 3,5] 5% [acetonitrilo- TFA al 0,1%] hasta 5% [formato de amonio 20 mM p H3,5] 95% [acetonitrilo-TFA al 0,1%] a 0,8 ml/min con un tiempo de proceso de 5 minutos. El MS se adquirió a 70V en modo de ionización de electrovaporización API ión positivo, barriendo desde 150 hasta 750 uma.

Ejemplo 82

N-(3-Cloro-4-metilfenil)-5-ciano-4-fenilpirimidin-2-amina

3-Cloro-4-metilnilina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 5,13 minutos (MH)+ 322

Ejemplo 83

N-(3-Acetilfenil)-5-ciano-4-fenilpirimidin-2-amina

3-Aminoacetofenona dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,42 minutos (MH)+ 315

Ejemplo 84

N-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-5-ciano-4-fenilpirimidin-2-amina

4-Cloro-3-trifluorometilnilina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 5,19 minutos (MH)+ 376

Ejemplo 85

5-Ciano-N-(4-metoxycarbonilfenil)-4-fenilpirimidin-2-amina

4-aminobenzoato de metilo dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,58 minutos (MH)+ 331

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 86

N-(4-Carboximetilfenil)-5-ciano-4-fenilpirimidin-2-amina

5 Ácido 4-aminofenilacético dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,0 minutos (MH)+ 331

10 Ejemplo 87

5-Ciano-N-[4-(2-N,N-dietilaminoetilaminocarboxi)fenil]-4-fenilpirimidin-2-amina

15 Clorhidrato de procainamida dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 3,33 minutos (MH)+ 415,5

20 Ejemplo 88

N-(3-Carboxifenil)-5-ciano-4-fenilpirimidin-2-amina

25 Ácido 3-aminobenzoico dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,03 minutos (MH)+ 317

Ejemplo 89

30 *5-Ciano-4-fenil-N-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxifenil)]pirimidin-2-amina*

1,1,2,2-Tetrafluoroetoxianilina dio el compuesto del título.

35 Tiempo de retención HPLC-MS 4,77 minutos (MH)+ 389

Ejemplo 90

40 *5-Ciano-N-(3-oxazol-5-ilfenil)-4-fenilpirimidin-2-amina*

3-Oxazol-5-ilanilina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,4 minutos (MH)+ 340

45 Ejemplo 91

5-Ciano-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-5-il]-4-fenilpirimidin-2-amina

50 5-Amino-2-(4-fluorodenoxi)piridina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,72 minutos (MH)+ 384

55 Ejemplo 92

5-Ciano-N-(4-metoxycarboniltien-3-il)-4-fenilpirimidin-2-amina

60 3-Aminotiofen-4-carboxilato de metilo dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 5,09 minutos (MH)+ 337

65

Ejemplo 93

5-Ciano-N-(2-morfolinopiridin-5-il)-4-fenilpirimidin-2-amina

2-Morfilin-5-aminopiridina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,1 minutos (MH)+ 359

Ejemplo 94

5-Ciano-N-[4-(6-metilbenzotiazol-2-il)fenil]]pirimidin-2-amina

2-Amino-6-metilbenzotiazol dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 5,7 minutos (MH)+ 420,5

Ejemplo 95

5-Ciano-N-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-fenilpirimidin-2-amina

4-Isopropil-2-metilanilina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 5,35 minutos (MH)+ 329

Ejemplo 96

5-Ciano-N-(3-metansulfonil)fenil-4-fenilpirimidin-2-amina

3-(Metansulfonil)anilina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,12 minutos (MH)+ 351

Ejemplo 97

5-Ciano-N-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)piridin-3-il)-4-fenilpirimidin-2-amina

3-Amino-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)piridina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 5,12 minutos (MH)+ 368

Ejemplo 98

5-Ciano-N-(4-etilfenil)-4-fenilpirimidin-2-amina

4-Etilanilina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,99 minutos (MH)+ 301

Ejemplo 99

5-Ciano-N-(8-metoxiquinol-6-il)-4-fenilpirimidin-2-amina

6-Amino-8-metoxiquinolina dio el compuesto del título

Tiempo de retención HPLC-MS 3,96 minutos (MH)+ 354

ES 2 277 841 T3

Ejemplo 100

N-(4-n-Butoxifenil)-5-ciano-4-fenilpirimidin-2-amina

5 4-n-Butoxianilina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 5,19 minutos (MH)+ 345,4

10 Ejemplo 101

5-Ciano-N-(2-oxo-2-feniletíl)-4-fenilpirimidin-2-amina

15 2-Oxo-2-fenetilamina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 4,4 minutos (MH)+ 315

20 Ejemplo 102

5-Ciano-N-[3-n-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-4-fenilpirimidin-2-amina

25 3-N-(4-Metilpiperazin-1-il)propilamina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 3,1 minutos (MH)+ 337

Ejemplo 103

30 *N-(Adamant-1-il)-5-ciano-4-fenilpirimidin-2-amina*

1-Adamantanamina dio el compuesto del título.

35 Tiempo de retención HPLC-MS 6,0 minutos (MH)+ 331

Ejemplo 104

40 *5-Ciano-N-(2-morfolinetyl)-4-fenilpirimidin-2-amina*

2-Morfolinetylamina dio el compuesto del título.

Tiempo de retención HPLC-MS 3,1 minutos (MH)+ 310

45 Ejemplo 105

Citrato de 4-[4-(1-amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]-pirimidin-2-amina

50 Se disolvió el compuesto del Ejemplo 11 (100 mg, 0,25 mmol) en acetona/metanol (25 ml, 1:1 v/v), posteriormente se agregó ácido cítrico (52,5 mg, 0,25 mmol). Se diluyó la solución resultante con éter dietílico (20 ml) para dar el compuesto del título (145 mg). δ H (d^6 DMSO) 10,73 (1H, sa), 9,21 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,02 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,80 (2H, d, J 7,4 Hz), 7,78 (2H, d, J 8,3 Hz), 2,49 (4H, m) y 1,65 (6H, s)

55 Actividad biológica

Se usaron los siguientes ensayos para demostrar la actividad y selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención:

60 Puede determinarse la actividad de los compuestos contra quinasa KDR y contra quinasa FGFR [quinasa FGFR2] en los dos ensayos siguientes:

Quinasa KDR y Quinasa FGFR2

65 Se determinó la actividad de quinasa KDR y quinasa FGFR2 recombinantes midiendo su capacidad para transferir γ -fosfato de [33 P]ATP a tirosina-poli(ácido glutámico) (pEY).

ES 2 277 841 T3

El procedimiento usado para el ensayo es idéntico para ambas quinasas excepto en que en el ensayo de quinasa KDR, el diluyente usado en todo el ensayo fue HEPES 20 mM pH 7,25 conteniendo MgCl_2 2 mM, MnCl_2 2 mM, DTT 5 mM y Brij 35 al 0,05%, mientras que en el ensayo de FGFr2 se usó MnCl_2 10 mM en vez de 2 mM MgCl_2 y 2 mM MnCl_2 .

El ensayo se llevó a cabo en un volumen total de 202 μl conteniendo 1-10 ng de quinasa, pEY 5 $\mu\text{g/ml}$ (4:1) (Sigma, RU), ATP 1 μM (conteniendo aproximadamente 50.000 cpm [^{33}P]ATP (Amersham International, RU) (Sigma, RU) e inhibidores de prueba en la concentración adecuada. Se disolvieron los inhibidores de prueba en DMSO y se agregaron de manera que la concentración final de DMSO en el ensayo no excedió el 2% (v/v). Se comenzó el ensayo agregando quinasa y terminó tras 10 minutos de incubación a temperatura ambiente por agregado de 50 μl de HEPES 20 mM pH 7,25 conteniendo EDTA 0,125M y ATP 10 mM. Se aplicó una alícuota de 200 μl al pocillo de una placa de filtro Millipore (RU) MAFC conteniendo 100 μl de (p/v) de ácido tricloroacético al 30% (TCA). A continuación se colocó la placa en un múltiple y se conectó a vacío. Tras la completa eliminación del líquido, se lavó cada pocillo bajo vacío usando cinco volúmenes (100 μl por lavado) de (p/v) TCA al 10% y finalmente dos volúmenes (100 μl por lavado) de etanol. Posteriormente se selló la placa del filtro y se agregaron 100 μl por pocillo de líquido de centelleo Ultima Gold (Beckham, RU) a cada pocillo. Se midió la radiactividad usando un contador de centelleo adecuado tal como un Wallac Trilux o un Packard TopCount. Se obtuvo la CI_{50} para cada inhibidor a partir de curvas logarítmicas de dosis inhibitorias ajustadas a la ecuación logística de cuatro parámetros.

En este ensayo, los compuestos de acuerdo con la invención tienen valores de CI_{50} de aproximadamente 1 μM e inferiores, teniendo los compuestos más activos valores de 100 nM e inferiores.

Puede determinarse la selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención en los siguientes ensayos:

Ensayo de quinasa p56^{lck}

Se determinó la actividad tirosina quinasa de p56^{lck} usando un péptido RR-scr (RRLIEDNEYTARG) y [γ - ^{33}P]ATP como sustratos. La cuantificación del péptido ^{33}P -fosforilado formado por la acción de p56^{lck} se evaluó usando una adaptación del método de Geissler y col. (J. Biol. Chem. (1990) 265, 22255-22261).

Todos los ensayos se realizaron en HEPES 20 mM pH 7,5 conteniendo MgCl_2 10 mM, MnCl_2 10 mM, Brij al 0,05%, ATP 1 μM (0,5 μCi [γ - ^{33}P]ATP) y 0 RR-scr, 8 mg/ml. Se agregaron los inhibidores en dimetilsulfóxido (DMSO) de manera que la concentración final de DMSO no excediera el 1% y enzima de manera que el consumo de ATP fuese menor del 10%. Tras incubar a 30°C durante 15 minutos, se terminó la reacción por agregado de un tercio del volumen de reactivo de terminación (EDTA 0,25 mM y ATP 33 mM en H_2O). Se retiró una alícuota de 15 μl , se manchó sobre un filtro P-30 filtermat (Wallac, Milton Keynes, UK), y se lavó secuencialmente con ácido acético al 1% y agua desionizada para eliminar el ATP. Se cuantificó ^{33}P -RR-src unida por conteo de centelleo del filtro en un contador de centelleo Betaplate (Wallac, Milton Keynes, RU) tras el agregado de líquido de centelleo Meltilex (Wallac, Milton Keynes, RU).

El dpm obtenido, siendo directamente proporcional a la cantidad de ^{33}P -RR-src producida por p56^{lck}, se usó para determinar la CI_{50} de cada compuesto. Se definió la CI_{50} como la concentración de compuesto necesaria para reducir la producción de ^{33}P -RR-src al 50%.

En esta prueba, los compuestos de acuerdo con la invención tienen valores de CI_{50} de 10 μM y superiores.

Ensayo de Quinasa Zap-70

Se determinó la actividad tirosina quinasa de Zap-70 usando un ensayo de captura basado en el usado anteriormente para p56^{lck}. Se reemplazó el péptido RR-src con poli Glu-Tyr (Sigma; Poole, RU) a una concentración final de 17 $\mu\text{g/ml}$. Tras el agregado de la reacción terminada al filtro, se usó ácido tricloroacético al 10% (p/v) como reactivo de lavado en vez de ácido acético y se realizó un lavado final en etanol absoluto previo al conteo de centelleo. Se determinaron los valores de CI_{50} como se describió anteriormente en el ensayo de p56^{lck}.

En esta prueba los compuestos de la invención tienen valores de CI_{50} de aproximadamente 10 μM y superiores.

Ensayo de Quinasa EGFr

Se determinó la actividad tirosina quinasa del receptor de EGF (EGFr) usando un procedimiento similar al del ensayo de quinasa p56^{lck}, excepto en que el péptido RR-srs se reemplazó por un sustrato peptídico para EGFr obtenido en Amersham International plc (Little Chalfont, RU) y se usó en la concentración recomendada por el fabricante. Se determinaron los valores de CI_{50} como se describió anteriormente en el ensayo de p56^{lck}.

ES 2 277 841 T3

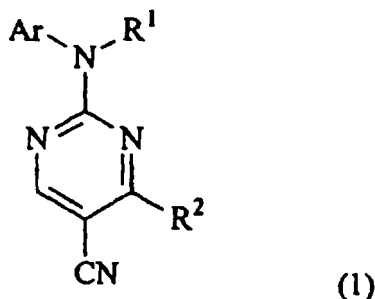
Ensayo de Proteína Quinasa C

Se determinó la actividad inhibidora contra proteína quinasa C (PKC) usando PKC obtenido en Sigma Chemical Company (Poole, RU) y un sistema para el ensayo disponible comercialmente (Amersham International plc, Amersham, RU). Brevemente, PKC cataliza la transferencia de γ -fosfato (^{32}P) de ATP al grupo treonina en un péptido específico para PKC. El péptido fosforilado está unido a papel de fosfocelulosa y se cuantifica posteriormente por conteo de centelleo. La potencia inhibitoria se expresa como (i) la concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad de la enzima (CI_{50}) o (ii) el porcentaje de inhibición alcanzado por $10\ \mu\text{M}$ de inhibidor.

En esta prueba los compuestos de la invención tienen valores de CI_{50} de aproximadamente $10\ \mu\text{M}$ y superiores.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula (1)



o una sal, solvato, hidrato o N-óxido del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado de enfermedad asociado con angiogénesis

en el que

Ar es un grupo aromático_{C₆₋₁₂} o heteroaromático_{C₁₋₁₃}, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R⁴ o Alq(R⁴)_m;

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo_{C₁₋₆} de cadena lineal o ramificada;

R² es un grupo -X¹-R³ en el que X¹ es un enlace directo; y

R³ es un grupo aromático_{C₆₋₁₂} o heteroaromático_{C₁₋₁₃}, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R^{4b} o Alq(R^{4b})_m;

R⁴ y R^{4b} son cada uno un átomo de halógeno, o un grupo amino (-NH₂), -NHR⁵, nitro, ciano, hidroxilo (-OH), -OR⁵, formilo, carboxilo (-CO₂H), -CO₂Alq¹, tiol (-SH), -SR⁵, -COR⁵, -CSR⁵, -SO₃H, -SO₂R⁵, -SO₂NH₂, -SO₂NHR⁵, -SO₂N[R⁵]₂, -CONH₂, -CSNH₂, -CONHR⁵, -CSNHR⁵, -CON[R⁵]₂, -CSN[R⁵]₂, -NHSO₂H, -NHSO₂R⁵, -N[SO₂R⁵]₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHR⁵, -NHSO₂N[R⁵]₂, -NHCOR⁵, -NHCONH₂, -NHCONHR⁵, -NHCON[R⁵]₂, -NHCSR⁵, -NHC(O)OR⁵, o un grupo aromático_{C₆₋₁₂}, un grupo heteroaromático_{C₁₋₉} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, un grupo cicloalifático_{C₃₋₁₀}, o un grupo heterocicloalifático_{C₃₋₁₀} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos conteniendo heteroátomos seleccionados de átomos -O- o -S- o -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- o -S(O)₂-, dichos grupos aromáticos o heteroaromáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a}, estando dichos grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de átomos halógenos, grupos hidroxilo, alcoxi_{C₁₋₆}, tiol, alquiltio_{C₁₋₆}, hidroxilo, alquilo_{C₁₋₆}, hidroxietilo, -CN, -NO₂, -NHR⁵ o -N(R⁵)₂, a condición de que dos sustituyentes R⁴ o -Alq(R⁴)_m o dos R^{4b} o -Alq(R^{4b})_m puedan estar unidos juntos para formar un grupo alquilendioxi_{C₂₋₆};

Alq¹ es un grupo alquilo_{C₁₋₈}, un grupo arilo_{C₆₋₁₂}alquilo_{C₁₋₈}, un grupo arilo_{C₆₋₁₂}, un grupo ariloxi_{C₆₋₁₂}alquilo_{C₁₋₈}, un grupo alcaniloxi_{C₁₋₈}alquilo_{C₁₋₈}, o un grupo aroiloxi_{C₆₋₁₂}alquilo_{C₁₋₈} lineal o ramificado, en los que dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁴;

R⁵ es un -Alq(R⁴)_m, un grupo aromático_{C₆₋₁₂}, un grupo heteroaromático_{C₁₋₉} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a};

Alq es una cadena de alquilenio_{C₁₋₆}, alquilenileno_{C₂₋₆} o alquinieleno_{C₂₋₆} lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos -O- o -S- o grupos seleccionados de -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁶)-;

R^{4a} es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo_{C₁₋₆}, alquilamino_{C₁₋₆}, hidroxialquilo_{C₁₋₆}, hidroxialcoxi_{C₂₋₆}, alquiltiol_{C₁₋₆}, alcoxi_{C₁₋₆}, cicloalcoxi_{C₅₋₇}, haloalquilo_{C₁₋₆}, amino (-NH₂), aminoalquilo_{C₁₋₆}, dialquilamino_{C₁₋₆}, aminoalcoxi_{C₁₋₆}, alquilamino_{C₁₋₆}alcoxi_{C₁₋₆}, dialquilamino_{C₁₋₆}alcoxi_{C₁₋₆}, imido, 1,1,3-trioxobenzoditiazolidino, nitro, ciano, hidroxilo (-OH), formilo [HC(O)-], carboxilo (-CO₂H), -CO₂Alq¹, alcaniloxi_{C₁₋₆}, tiol (-SH), tioalquilo_{C₁₋₆}, -SC(NH₂)NH₂, sulfonilo (-SO₃H), alquilsulfonilo_{C₁₋₆}, aminosulfonilo(-SO₂NH₂), alquilamino-sulfonilo_{C₁₋₆}, dialquilaminosulfonilo_{C₁₋₆}, fenilaminosulfonilo, carboxamido (-CONH₂), alquilaminocarbonilo_{C₁₋₆}, dialquilaminocarbonilo_{C₁₋₆}, sulfonilamino (-NHSO₂H), alquilsulfonilamino_{C₁₋₆}, dialquilsulfonilamino_{C₁₋₆}, fenilsul-

fonilamino, 2-nitrofenilsulfonilamino, aminosulfonilamino ($-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$), alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , dialquilaminosulfonilamino C_{1-6} , fenilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} , dialquilaminocarbonilamino C_{1-6} , fenilaminocarbonilamino, alcanoilamino C_{1-6} , fenilcarbonilamino, alcanoilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxicarbonilamino C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} , 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilo, heterocicloalquilo C_{3-6} , alquilo C_{1-6} , 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{3-6} , alquilamino C_{1-6} , heterocicloalquilamino C_{3-6} , tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, imidazolilalquilo C_{1-6} , imidazolilalcoxialquilo C_{1-6} , triazolilalcoxialquilo C_{1-6} , imidazolilaminoalcoxialquilo C_{1-6} , fenilamino, bencilamino, benciloxi, o piridilmetilamino;

R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada; m es cero o un número entero 1, 2 ó 3.

2. El uso de la reivindicación 1 en el que la enfermedad es cáncer, soriasis, artritis reumatoide, Sarcoma de Kaposi, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis o una enfermedad ocular.

3. El uso de la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que R^3 es un grupo fenilo, tienilo, tiazolilo, indolilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-\text{R}^{4b}$ o $-\text{Alq}(\text{R}^{4b})_m$.

4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que Ar es un grupo fenilo, piridilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo o benzoxazolilo, cada uno sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-\text{R}^4$ o $-\text{Alq}(\text{R}^4)_m$.

5. El uso de la reivindicación 4 en el que Ar es un grupo fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-\text{R}^4$ o $-\text{Alq}(\text{R}^4)_m$.

6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en el que al menos uno de $-\text{R}^4$, $-\text{Alq}(\text{R}^4)_m$, $-\text{R}^{4b}$ o $-\text{Alq}(\text{R}^{4b})_m$ es un grupo $\text{X}^{1a}(\text{Alq}^a)_p\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $\text{X}^{1a}(\text{Alq}^a)_p\text{NHet}^1$ o $-\text{X}^{1a}(\text{Alq}^a)_p\text{Ar}^2$, en los que X^{1a} es un enlace directo o un átomo o grupo conector seleccionado de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$, $-\text{CON}(\text{R}^7)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CSN}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CS}-$, $-\text{SON}(\text{R}^7)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CSN}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SON}(\text{R}^7)-$ o $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$,

Alq^a es como se definió para Alq,

p es cero o un número entero 1,

R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

R^{7a} y R^{7b} que pueden ser el mismo o diferente, es cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, y NHet^1 es un grupo amino cíclico C_{3-7} opcionalmente sustituido conteniendo uno o más átomos de $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$ o $-\text{N}(\text{R}^6)-$.

7. El uso de la reivindicación 1 en el que el compuesto es:

5-Ciano-4-fenil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletíl)fenil]-4-(4-metoxicarbonilfenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-(4-hidroximetilfenil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4[(4-N,N-dietilaminometil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[2-(3(R)-dimetilaminopirrolidin-1-il)piridin-5-il]-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletíl)fenil]-5-ciano-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletíl)fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(2-N,N-dietilaminoetilaminocarboxi)fenil]-4-fenilpirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-fenil-N-{4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletíl)fenil]-5-ciano-N-4(1,2,3-triazol-1-il)-fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletíl)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-[3-(5-Ciano-4-tiofen-2-ilpirimidin-2-ilamino)fenil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzamida;

4-[3-(1-Amino-1-metiletíl)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-metilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[4-(imidazol-1-il)metil]fenil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirimidin-2-amina;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

8. El uso de la reivindicación 1 en el que el compuesto es:

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4(1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4-[4-(1-dimetilamino-1-metiletil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-piperidin-1-iletil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolinetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolinetil)fenil]pirimidin-2-amina;

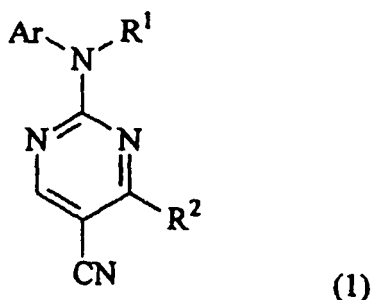
5-Ciano-4-[4-(1-metil-1-pirrolidin-1-iletil)fenil]-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-{2-([2-(diethylamino)etil]amino)piridin-5-il}-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

9. Un compuesto de fórmula (1):



en el que

Ar es un grupo aromático_{C₆₋₁₂} o heteroaromático_{C₁₋₁₃}, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R⁴ o Alq(R⁴)_m;

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo_{C₁₋₆} de cadena lineal o ramificada;

R² es un grupo -X¹-R³ en el que X¹ es un enlace directo; y

R³ es un grupo aromático_{C₆₋₁₂} o heteroaromático_{C₁₋₁₃}, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R^{4b} o Alq(R^{4b})_m;

R⁴ y R^{4b} son cada uno un átomo de halógeno, o un grupo amino (-NH₂), -NHR⁵, nitro, ciano, hidroxilo (-OH), -OR⁵, formilo, carboxilo (-CO₂H), -CO₂Alq¹, tiol (-SH), -SR⁵, -COR⁵, -CSR⁵, -SO₃H, -SO₂R⁵, -SO₂NH₂, -SO₂NHR⁵, -SO₂N[R⁵]₂, -CONH₂, -CSNH₂, -CONHR⁵, CSNHR⁵, -CON[R⁵]₂, -CSN[R⁵]₂, -NHSO₂H, -NHSO₂R⁵, -N[SO₂R⁵]₂, -NHSO₂NH₂, -NHSO₂NHR⁵, -NHSO₂N[R⁵]₂, -NHCOR⁵, -NHCONH₂, -NHCONHR⁵, -NHCON[R⁵]₂, -NHCSR⁵, -NHC(O)OR⁵, o un grupo aromático_{C₆₋₁₂}, un grupo heteroaromático_{C₁₋₉} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, un grupo cicloalifático_{C₃₋₁₀}, o un grupo heterocicloalifático_{C₃₋₁₀} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos conteniendo heteroátomos seleccionados de átomos -O- o -S- o -N(R⁶)-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- o -S(O₂)-, estando dichos grupos aromáticos o heteroaromáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a}, estando dichos grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de átomos halógenos,

grupos hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, tiol, alquiltioC₁₋₆, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, hidroxietilo, -CN, -NO₂, -NHR⁵ o -N(R⁵)₂, a condición de que dos sustituyentes R⁴ o -Alq(R⁴)_m o dos R^{4b} o -Alq(R^{4b})_m puedan estar unidos juntos para formar un grupo alquilendioxiC₂₋₆;

5 Alq¹ es un grupo alquiloC₁₋₈, un grupo ariloC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈, un grupo ariloC₆₋₁₂, un grupo ariloxiC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈, un grupo alcanoiloxiC₁₋₈alquiloC₁₋₈, o un grupo aroiloxiC₆₋₁₂alquiloC₁₋₈ lineal o ramificado, en los que dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁴;

10 R⁵ es un -Alq(R⁴)_m, un grupo aromáticoC₆₋₁₂, un grupo heteroaromáticoC₁₋₉ conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a};

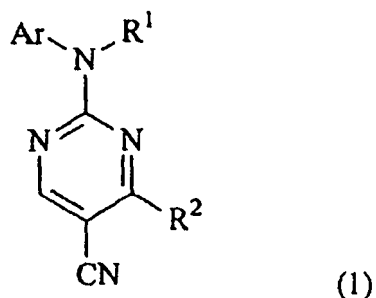
15 Alq es una cadena de alquilenosC₁₋₆, alquilenosC₂₋₆ o alquilenosC₂₋₆ lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos -O- o -S- o grupos seleccionados de -S(O)-, -S(O)₂- o -N(R⁶)₂;

20 R^{4a} es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquiloC₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₂₋₆, alquiltiolC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, cicloalcoxiC₅₋₇, haloalquiloC₁₋₆, amino (-NH₂), aminoalquiloC₁₋₆, dialquilaminoC₁₋₆, aminoalcoxiC₁₋₆, alquilaminoC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, dialquilaminoC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, imido, 1,1,3-trioxobenzoditiazolidino, nitro, ciano, hidroxilo (-OH), formilo [HC(O)-], carboxilo (-CO₂H), -CO₂Alq¹, alcanoíloC₁₋₆, tiol (-SH), tioalquiloC₁₋₆, -SC(NH₂)NH₂, sulfonilo (-SO₃H), alquilsulfoniloC₁₋₆, aminosulfonilo(-SO₂NH₂), alquilaminosulfoniloC₁₋₆, dialquilaminosulfoniloC₁₋₆, fenilaminosulfonilo, carboxamido (-CONH₂), alquilaminocarboniloC₁₋₆, dialquilaminocarboniloC₁₋₆, sulfonilamino (-NHSO₂H), alquilsulfonilaminoC₁₋₆, dialquilsulfonilaminoC₁₋₆, fenilsulfonilamino, 2-nitrofenilsulfonilamino, aminosulfonilamino (-NHSO₂NH₂), alquilaminosulfonilaminoC₁₋₆, dialquilaminosulfonilaminoC₁₋₆, fenilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilaminoC₁₋₆, dialquilaminocarbonilaminoC₁₋₆, fenilaminocarbonilamino, alcanoilaminoC₁₋₆, fenilcarbonilamino, alcanoilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcocicarbonilaminoC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆, 4-(alquiloC₁₋₆)piperazinilo, heterocicloalquiloC₃₋₆alquiloC₁₋₆, 4-(alquiloC₁₋₆)piperazinilalquiloC₁₋₆, heterocicloalquiloC₃₋₆alcoxiC₁₋₆, heteroalquiloC₃₋₆alquilaminoC₁₋₆, heterocicloalquilaminoC₃₋₆, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, imidazolilalquiloC₁₋₆, imidazolilalcoxiC₁₋₆, triazolilalcoxiC₁₋₆, imidazolilaminoalcoxiC₁₋₆, fenilamino, bencilamino, benciloxi, o piridilmetilamino;

30 R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; m es cero o un número entero 1, 2 ó 3;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

35 10. Un compuesto de fórmula (1)



50 para tratar una enfermedad asociada con quinasa KDR y/o quinasa FGFR en el que

55 Ar es un grupo aromáticoC₆₋₁₂ o heteroaromáticoC₁₋₁₃, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R⁴ o Alq(R⁴)_m;

60 R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁₋₆ de cadena lineal o ramificada;

R² es un grupo -X¹-R³ en el que X¹ es un enlace directo; y

65 R³ es un grupo aromáticoC₆₋₁₂ o heteroaromáticoC₁₋₁₃, dicho grupo heteroaromático conteniendo uno o dos átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno en el anillo, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno representado por un átomo o grupo -R^{4b} o Alq(R^{4b})_m;

R^4 y R^{4b} son cada uno un átomo de halógeno, o un grupo amino ($-\text{NH}_2$), $-\text{NHR}^5$, nitro, ciano, hidroxilo ($-\text{OH}$), $-\text{OR}^5$, formilo, carboxilo ($-\text{CO}_2\text{H}$), $-\text{CO}_2\text{Alq}^1$, tiol ($-\text{SH}$), $-\text{SR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CSR}^5$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^5$, $-\text{SO}_2\text{N}[\text{R}^5]_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CSNH}_2$, $-\text{CONHR}^5$, CSNHR^5 , $-\text{CON}[\text{R}^5]_2$, $-\text{CSN}[\text{R}^5]_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$, $-\text{N}[\text{SO}_2\text{R}^5]_2$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{NHR}^5$, $-\text{NHSO}_2\text{N}[\text{R}^5]_2$, NHCOR^5 , $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONHR}^5$, $-\text{NHCON}[\text{R}^5]_2$, $-\text{NHCSR}^5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$, o un grupo aromático C_{6-12} , un grupo heteroaromático C_{1-9} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, un grupo cicloalifático C_{3-10} , o un grupo heterocicloalifático C_{3-10} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos o grupos conteniendo heteroátomos seleccionados de átomos $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$ o $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$, estando dichos grupos aromáticos o heteroaromáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a} , estando dichos grupos cicloalifáticos o heterocicloalifáticos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados de átomos halógenos, grupos hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , tiol, alquiltio C_{1-6} , hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxietilo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHR}^5$ o $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, a condición de que dos sustituyentes R^4 o $-\text{Alq}(\text{R}^4)_m$ o dos R^{4b} o $-\text{Alq}(\text{R}^{4b})_m$ puedan estar unidos juntos para formar un grupo alquilendioxi C_{2-6} ;

Alq^1 es un grupo alquilo C_{1-8} , un grupo arilo C_{6-12} alquilo C_{1-8} , un grupo arilo C_{6-12} , un grupo ariloxi C_{6-12} alquilo C_{1-8} , un grupo alcanoiloxi C_{1-8} alquilo C_{1-8} , o un grupo aroiloxi C_{6-12} alquilo C_{1-8} lineal o ramificado, en los que dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 ;

R^5 es un $-\text{Alq}(\text{R}^4)_m$, un grupo aromático C_{6-12} , un grupo heteroaromático C_{1-9} conteniendo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando dicho grupo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos o grupos R^{4a} ;

Alq es una cadena de alquilenio C_{1-6} , alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6} lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida por uno, dos o tres átomos $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$ o grupos seleccionados de $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{N}(\text{R}^6)-$;

R^{4a} es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{2-6} , alquiltiol C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{5-7} , haloalquilo C_{1-6} , amino ($-\text{NH}_2$), aminoalquilo C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , aminoalcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , imido, 1,1,3-trioxobenzoditiazolidino, nitro, ciano, hidroxilo ($-\text{OH}$), formilo $[\text{HC}(\text{O})-]$, carboxilo ($-\text{CO}_2\text{H}$), $-\text{CO}_2\text{Alq}^1$, alcanoil C_{1-6} , tiol ($-\text{SH}$), tialquilo C_{1-6} , $-\text{SC}(\text{NH}_2)\text{NH}_2$, sulfonilo ($-\text{SO}_3\text{H}$), alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$), alquilaminosulfonilo C_{1-6} , dialquilaminosulfonilo C_{1-6} , fenilaminosulfonilo, carboxamido ($-\text{CONH}_2$), alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} , sulfonilamino ($-\text{NHSO}_2\text{H}$), alquilsulfonilamino C_{1-6} , dialquilsulfonilamino C_{1-6} , fenilsulfonilamino, 2-nitrofenilsulfonilamino, aminosulfonilamino ($-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$), alquilaminosulfonilamino C_{1-6} , dialquilaminosulfonilamino C_{1-6} , fenilaminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} , dialquilaminocarbonilamino C_{1-6} , fenilaminocarbonilamino, alcanoilamino C_{1-6} , fenilcarbonilamino, alcanoilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonilamino C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} , 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilo, heterocicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-6} , 4-(alquilo C_{1-6})piperazinilalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} alcoxi C_{1-6} , heteroalquilo C_{3-6} alquilamino C_{1-6} , heterocicloalquilamino C_{3-6} , tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, imidazolilalquilo C_{1-6} , imidazolilalcoxi C_{1-6} , triazolilalcoxi C_{1-6} , imidazolilaminocoxi C_{1-6} , fenilamino, bencilamino, benciloxi, o piridilmetilamino;

R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada; m es cero o un número entero 1, 2 ó 3;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

11. Un compuesto de la reivindicación 9 o reivindicación 10 en el que R^3 es un grupo fenilo, tienilo, tiazolilo, indolilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-\text{R}^{4b}$ o $-\text{Alq}(\text{R}^{4b})_m$.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 en el que Ar es un grupo fenilo, piridilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo o benzoxazolilo, cada uno sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-\text{R}^4$ o $-\text{Alq}(\text{R}^4)_m$.

13. Un compuesto de la reivindicación 12 en el que Ar es un grupo fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes $-\text{R}^4$ o $-\text{Alq}(\text{R}^4)_m$.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en el que al menos uno de $-\text{R}^4$, $-\text{Alq}(\text{R}^4)_m$, $-\text{R}^{4b}$ o $-\text{Alq}(\text{R}^{4b})_m$ es un grupo $-\text{X}^{1a}(\text{Alq}^a)_p\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, $-\text{X}^{1a}(\text{Alq}^a)_p\text{NH}^t$ o $-\text{X}^{1a}(\text{Alq}^a)_p\text{Ar}^2$, donde

X^{1a} es un enlace directo o un átomo o grupo conector seleccionado de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$, $-\text{CON}(\text{R}^7)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{CSN}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CS}-$, $-\text{SON}(\text{R}^7)-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CSN}(\text{R}^7)-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SON}(\text{R}^7)-$ o $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)-$,

Alq^a es como se definió para Alq ,

p es cero o un número entero 1,

R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ,

ES 2 277 841 T3

R^{7a} y R^{7b} que pueden ser el mismo o diferente, es cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquiloC₁₋₆ lineal o ramificado, y NHet¹ es un grupo amino cíclico C₃₋₇ opcionalmente sustituido conteniendo uno o más átomos de -O- o -S- o -N(R⁶)-.

15. El compuesto de las reivindicaciones 9 o 10 que es:

5-Ciano-4-fenil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletil)fenil]-4-(4-metoxycarbonilfenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-(4-hidroximetilfenil)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[(4-N,N-dietilaminometil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[2-(3(R)-dimetilaminopirrolidin-1-il)piridin-5-il]-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(indazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(2-N,N-dietilaminoetilaminocarboxi)fenil]-4-fenilpirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-fenil-N-{4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-4(1,2,3-triazol-1-il)-fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-etilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-[3-(5-Ciano-4-tiofen-2-ilpirimidin-2-ilamino)fenil]-4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)benzamida;

4-[3-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-(2-metilimidazol-1-il)etil]fenil}pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[4-(imidazol-1-il)metil]fenil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirimidin-2-amina;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

16. El compuesto de la reivindicación 9 o reivindicación 10 que es:

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4(1,2,4-triazol-1-il)fenil]pirimidin-2-amina;

5-Ciano-N-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4-[4-(1-dimetilamino-1-metiletil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-{4-[2-piperidin-1-iletil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-imidazol-1-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[4-(2-morfolinetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-[3-(2-morfolinetil)fenil]pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-[4-(1-metil-1-pirrolidin-1-iletil)fenil]-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

5-Ciano-4-{2-[(2-(dietilamino)etil)amino]piridin-5-il}-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

4-[4-(1-Amino-1-metiletil)fenil]-5-ciano-N-(3-fluorofenil)pirimidin-2-amina;

y las sales, solvatos, hidratos y N-óxidos de los mismos.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.